

Contribution à l'étude du Dioxyde de Thorium (Thorotrast) chez l'Animal et chez l'Homme

*Travail du Service de M. le Docteur BENHAMOU
et du Centre Anti-Cancéreux de la banlieue Parisienne
Professeur G. ROUSSY*

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 1933

par

SEBBAH PAUL

né le 18 Août 1904 à Alger (Alger)

JURY

MM. RAYNAUD, *Professeur de Clinique des maladies des
pays chauds et de maladies syphilitiques et
cutanées*

Président

LEBON, *Professeur de thérapeutique*.....

HERMANN, *Agrégé (Physiologie)*.....

BENHAMOU, *Chargé des fonctions d'Agrégé*.....

}
Juges

Contribution à l'étude du Dioxyde de Thorium (Thorotrast) chez l'Animal et chez l'Homme

*Travail du Service de M. le Docteur BENHAMOU
et du Centre Anti-Cancéreux de la banlieue Parisienne
Professeur G. ROUSSY*

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 1933

par

SEBBAH PAUL

né le 18 Août 1904 à Alger (Alger)

JURY

MM. RAYNAUD, *Professeur de Clinique des maladies des
pays chauds et de maladies syphilitiques et
cutanées*

Président

LEBON, *Professeur de thérapeutique*.....

HERMANN, *Agrégé (Physiologie)*.....

BENHAMOU, *Chargé des fonctions d'Agrégé*.....

}
Juges

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN DOYEN HONORAIRE ASSESSEUR	MM. LEBLANC (I. I. U.) HERAIL (I. I. U.) GILLOT (I. U.)
---	---

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique Clinique médicale et hygiène infantile Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanée Clinique chirurgicale Clinique obstétricale et puériculture du premier âge Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie Clinique médicale Histologie et Embryologie Anatomie pathologique Chimie biologique et médicale ... Hygiène, hydrologie et climatologie Physiologie Pharmacie Médecine légale Anatomie Microbiologie et cryptogamie ... Physique médicale Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire Parasitologie et zoologie médicale.. Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie Botanique et matière médicale.. Pathologie générale et pathologie médicale Thérapeutique	CANGE (I. I. U.) GILLOT (I. U.) RAYNAUD (I. I. I. U.) COSTANTINI (I. I. I. U.) LAFFONT (I. I. I. U.) LOMBARD (*. I. I. U.) AUBRY (I. I. I. U.) WEBER (I. I. I. U.) POUJOL (I. U.) MAILLARD (I. I. U.) N... TOURNADE (O. I. I. I. U.) MUSSO (I. U.) GIRAUD (I. I. I. U.) LEBLANC (I. I. I. U.) PINOY (I. I. U.) PORTES (I. I. I. U.) CABANES (I. I. I. U.) SENEVET (I. A. U.) WUNSCHENDORFF (I. U.) FOURMENT (A. U. O. O. *) POROT (I. U.) LEBON (I. I. A. U)
--	--

PROFESSEUR SANS CHAIRE

COURRIER (I. U.) Agrégé Histologie.

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (I. I. U.) HERAIL (I. I. U.)

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes Clinique d'oto-rhino-laryngologie..	MM. FUSTER (*. I. U.) ABOULKER (I. I. U.)
--	--

AGRÉGÉS

Chirurgie .. Médecine Physiologie Anatomie Chimie médicale Obstétrique Histoire naturelle pharmaceutique	DUBOUCHER (I. U.) FERRARI (I. U.) MOGGI (*) N... N... HERMANN (*. A. I. U.) RIBET (I. A. U.) N... HOUEL (*. I. A. U.) N...
--	---

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie..... BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



Je dédie cette Thèse :

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

WILLIAM SEBBAH

MORT AU CHAMP D'HONNEUR

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS'PARENTS

*Le souvenir de leur tendresse et
de leur affection inépuisables m'a
toujours aidé dans mon labeur.*

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*En témoignage de ma profonde
affection, de ma tendresse filiale et
de ma reconnaissance infinie.*

A MON FRÈRE RENÉ

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Médecin des Hôpitaux

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine d'Alger

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous accueillir
dans son service hospitalier.*

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse, nous a éclairé, guidé de ses
précieux conseils.*

*Les marques de sympathie qu'il
nous a témoignées ont fait naître en
nous un sentiment d'affection et de
reconnaissance profondes.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYNAUD

*Nous le remercions du grand
honneur qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence du jury de notre
thèse.*

En toute gratitude.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HERMANN

Hommages respectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY
de la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait l'honneur de nous
accueillir dans son laboratoire.*

*Qu'il veuille trouver ici le té-
moignage de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HUGUENIN
*Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris*

*Qui a mis toute sa précieuse do-
cumentation à notre disposition.
Nous le remercions de tout cœur
pour tout ce que nous lui devons
et l'assurons de notre indéfectible
attachement.*

A NOTRE MAITRE ET AMI

LE DOCTEUR GUY ALBOT
*Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Médecin assistant de l'Hôpital Bichat
Assistant d'Anatomie pathologique à la Faculté*

*Qui s'est toujours intéressé à
nous et nous a fait profiter de son
érudition. Son amabilité, ses con-
seils, sa sympathie affectueuse ne
nous ont donné qu'une ambition :
celle de lui ressembler.*

A MONSIEUR ALFRED JOLIVET
Professeur à la Sorbonne
Chevalier de la Légion d'honneur

*A qui je dois aujourd'hui la joie
d'être arrivé au terme de mes études
médicales.*

*Il nous a élevé à ses côtés et a
dirigé nos premiers pas avec une
affection et un dévouement inlassa-
bles.*

*Fier d'avoir été, enfant, sous sa
protection, nous lui offrons un fai-
ble témoignage de notre reconnais-
sance, heureux cependant de pou-
voir lui apporter ce travail comme
un hommage de sympathie affec-
tueuse.*

A NOTRE GRAND AMI

GASTON YAFFI

Pharmacien

*Qui a su faire de notre amitié un
exemple de fidélité et de dévoue-
ment.*

A NOS AMIS :

LE DOCTEUR NOUCHI

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux

LE DOCTEUR KANOUI

Ancien Interne des Hôpitaux

En toute sympathie.

A NOS CAMARADES

REMPLIS mon âme d'amour pour l'art et pour toutes les créatures. N'admets pas que la soif du gain et la recherche de la gloire m'influencent dans l'exercice de mon art, car les ennemis de la vérité et de l'amour des hommes pourraient facilement m'abuser et m'éloigner du noble devoir de faire du bien à tes enfants.

Soutiens la force de mon cœur pour qu'il soit toujours prêt à servir le pauvre et le riche, l'ami et l'ennemi, le bon et le mauvais. Fais que je ne vois que l'homme dans celui qui souffre. Que mon esprit reste clair près du lit du malade, qu'il ne soit distrait par aucune pensée étrangère, afin qu'il ait présent tout ce que l'expérience et la science lui ont enseigné, car grandes et sublimes sont les recherches scientifiques qui ont pour but de conserver la santé et la vie de toutes les créatures. Fais que mes malades aient confiance en moi et en mon art, qu'ils suivent mes conseils et mes prescriptions.

Eloigne de leur lit les charlatants, l'armée des parents aux mille conseils et les gardes qui savent toujours tout, car c'est une engence dangereuse qui, par vanité, fait échouer les meilleures intentions de l'art et conduit souvent les créatures à la mort. Si des ignorants me blâment et me raillent, fais que l'amour de mon art, comme une cuirasse, me rende invulnérable pour que je puisse persévérer dans le vrai, sans égard au prestige, au renom et à l'âge de mes ennemis.

Prête-moi, mon Dieu, l'indulgence et la patience auprès des malades entêtés et grossiers. Fais que je sois modéré en tout, mais insatiable dans mon amour de la science. Eloigne de moi l'idée que je sais tout et que je peux tout. Donne-moi la force, la volonté et l'occasion d'élargir de plus en plus mes connaissances. Je peux aujourd'hui découvrir dans mon savoir des choses que je ne soupçonnais pas hier, car l'art est grand, mais l'esprit de l'homme pénètre toujours plus avant.

MOÏSE MAIMONIDE.
(1135-1204).

Deux choses instruisent l'Homme
de toute sa nature : l'Instinct et
l'Expérience.

PASCAL.

INTRODUCTION

Dans ses recherches sur l'épreuve de la spleno-contraction, notre Maître, le Docteur BENHAMOU fut frappé par ce fait que le foie semblait suivre la rate dans ses mouvements de contraction et de dé-contraction.

Pour faire la preuve de ces mouvements du foie, les Allemands avaient employé une substance colloïdale connue sous le nom de « thorotrast » et capable d'opacifier le parenchyme hépatique et splénique.

Notre Maître l'utilisa à son tour pour apprécier la valeur de cette technique, sans que cette nouvelle méthode lui apportât des faits nouveaux dans les constatations qu'il avait faites.

Cependant ce procédé radiologique sembla ouvrir des horizons nouveaux dans le vaste domaine des organographies parenchymateuses. Toutefois, l'introduction dans la voie sanguine de ce produit colloïdal devait être réalisée avec prudence en raison des altérations d'ordre anatomique, fonctionnel, biologique qu'il risquait de déterminer.

Notre Maître nous conseilla, pour notre travail inaugural, d'en faire l'étude expérimentale chez l'animal, et de l'appliquer avec d'infinies précautions et dans des cas strictement choisis, à la clinique humaine afin de faire le bilan des avantages et des inconvénients de ce procédé.

Dans une première partie, nous avons fait l'histoire des moyens d'investigation radiologique du foie et de la rate.

Dans une deuxième partie, nous avons rapporté le résultat de nos expériences chez l'animal. Nous avons étudié la valeur radiologique de la substance, sa localisation élective sur le S.R.E. (1), les différentes actions qu'elle y exerce dans certaines conditions, son retentissement sur les organes parenchymateux et sur le milieu humoral, sa toxicité, son élimination, son intérêt en physiologie et en physio-pathologie expérimentales.

Dans une troisième partie, enfin, nous avons rapporté le résultat de l'application de cette méthode chez l'homme (technique, accidents, contre-indications et résultats).

(1) Système Réticulo-Endothélial.

AVANT-PROPOS

Au cours de nos études médicales, nous avons contracté d'immenses obligations, dont nous ne pourrions jamais nous acquitter.

C'est pour nous un devoir très agréable d'exprimer ici notre gratitude à tous, parents, Maîtres et amis qui nous ont témoigné quelque intérêt.

Notre reconnaissance va tout d'abord à notre père et à notre mère. Ce sont eux qui nous ont engagé dans la carrière médicale, qui nous y ont encouragé et soutenu.

Ensuite à notre Maître, le Docteur BENHAMOU, qui nous a inspiré ce travail. Nous lui sommes redevables de nous avoir appris l'art de la médecine par son enseignement clinique si vivant et si lumineux.

En nous faisant l'honneur de nous compter au nombre de ses élèves, nous goutons à la joie de travailler dans le prestige qui s'attache à son nom.

Ce sentiment de reconnaissance, au seuil de ces pages, n'est pas seulement le témoignage de notre respectueux et fidèle attachement.

Nous sommes assuré qu'il nous vaudra, de tous ceux qui connaissent la noblesse de sa pensée, le riche apport de son œuvre, une attention plus soutenue et comme un reflet de cette estime et de cette admiration qui l'entourent.

Il nous est particulièrement agréable de remercier Monsieur le Professeur RAYNAUD qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Thèse.

Au cours de nos études, nous avons toujours suivi ses belles leçons, avec l'intérêt et le désir d'apprendre qu'il sait si bien communiquer à tous ceux qui l'approchent.

Nos remerciements vont aussi à nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté pour l'accueil qu'ils nous ont réservé dans leur service. Ce que nous savons leur appartient.

Nous n'oublierons pas non plus que, durant nos études, M. le Docteur MONTPELLIER nous a reçu dans son laboratoire. Son enseignement si clair nous a fait aimer l'Anatomie pathologique. Qu'il en soit vivement remercié.

Nous remercions également M. le Professeur HUGUENIN et le Docteur Guy ALBOT, de Paris, qui ont contribué à ce travail, avec une bienveillance particulière. En nous accueillant dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur ROUSSY, en nous permettant de travailler sous le contrôle de leur autorité et de leur sympathie et en nous aidant dans la lecture des coupes histologiques souvent difficiles à interpréter, ils nous ont fait apprécier l'Honneur de les avoir eus pour Maîtres.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nous devons aussi un témoignage de reconnaissance tout spécial au Docteur NOUCHI pour les examens de Laboratoire qu'il a bien voulu nous faire.

De nos camarades de Promotion, nous emporte-

rons à travers la vie, le souvenir précieux de leur franche amitié.

Et maintenant, gardant au cœur les conseils de nos parents, de nos Maîtres, soutenu par leurs exemples, réchauffé par tous ces souvenirs, nous abordons notre nouvelle carrière avec l'unique souci d'être un jour digne de tous ceux qui nous ont aimé.

HISTORIQUE

Les méthodes de palpation et de percussion sont devenues insuffisantes pour explorer la situation, le volume, la forme du foie et de la rate. Il a fallu recourir à d'autres procédés pour apporter à l'investigation clinique de ces organes une précision plus grande et plus satisfaisante.

Souvent, en effet, des conditions diverses empêchaient de délimiter dans leurs dimensions réelles l'état morphologique de ces organes. On reprochait à l'exploration radiologique directe, sauf dans quelques cas particuliers, de ne pas donner des ombres suffisamment nettes, capables d'aider au diagnostic des lésions diffuses ou locales du parenchyme.

On a songé alors à modifier de façon artificielle (à l'aide de substances chimiques ou d'états physiques) les conditions physiques de voisinage, ceci afin de permettre la traduction de l'inégale opacité des différents milieux traversés par le rayonnement.

EXAMEN DIRECT

Alors qu'au niveau du thorax les contrastes sont remarquablement beaux, en raison de la différence de densité des divers organes qui y sont contenus, l'image radioscopique de l'abdomen est uniformément grise et une grande partie des organes abdo-

minaux comme le rein, la rate, l'utérus, la vésicule biliaire, la face inférieure du foie qui sont d'une façon inconstante légèrement apparents, restent incomplètement visibles à la radiographie, nous privant ainsi de tous les renseignements que celle-ci pourrait nous donner si elle leur était directement applicable.

Il ne fallait donc pas songer à demander à la radiographie un secours utile dans l'affirmation d'un diagnostic de lésion au sein du parenchyme d'un de ces organes. Si, au niveau du poumon, les lésions, en entraînant un changement de densité, déterminaient une image soit de collection interlobaire, de ganglions calcifiés, de foyer pneumonique visible à la radioscopie et facilement interprétable, rien de semblable ne pouvait être espéré au niveau des organes abdominaux dont l'opacité s'opposait déjà à toute tentative d'interprétation. BECLERE, en 1910, dans sa thèse sur le radio diagnostic des affections du foie, écrit bien que « le pouvoir absorbant du foie fait antithèse avec celui du poumon, il n'y a pas lieu de songer à découvrir ce qui se trouve à l'intérieur du foie, mais on peut mettre en évidence ce qui déforme la périphérie de cette glande. »

Toute investigation radiologique se contentait donc de ne pas dépasser la périphérie d'un organe abdominal et ces essais nous semblent un peu simples au moment où nous disposons de nouvelles techniques radiologiques précises. Différentes méthodes furent proposées pour tenter de détacher de leur atmosphère environnante le relief de ces organes pour que leurs modifications de forme apparaissent avec plus de netteté.

AEROCOLIE

On s'était aperçu souvent que des tâches claires (collections gazeuses spontanées) parsèment le contenu abdominal en y créant des contrastes accidentels. Un colon rempli de gaz s'individualise et rompt la pénible monotonie de ces plages sombres.

Ainsi, ces collections gazeuses préexistantes dans le tube digestif et qui éclairaient singulièrement les régions au niveau desquelles elles se trouvaient, avaient permis de penser que l'introduction d'air dans le tractus intestinal pouvait devenir un moyen d'exploration nouveau.

Souvent, à la faveur d'une aerocolie ou d'une aerogastrie spontanée, la visibilité de la face inférieure du foie devenait plus grande sans être cependant suffisante pour déceler d'une manière appréciable la limite inférieure de l'organe.

On songea alors, en se basant sur des notions acquises à la faveur de circonstances fortuites, à recourir à des injections gazeuses dans le tube digestif pour réaliser des contrastes artificiels comme moyen d'étude de la configuration extérieure des organes pleins.

DESTOT, au 2^e Congrès d'électrologie et de radiologie médicale de Berne, 1902, propose l'insufflation gastrique pour démontrer l'élasticité de l'estomac et permettre le diagnostic des tumeurs du voisinage.

ARCELIN, en 1906, recommande l'insufflation pour le diagnostic des épanchements péricardiques.

Mais c'est surtout à BECLERE, en 1908, au Congrès

International d'électrologie et de radiologie médicale d'Amsterdam, que revient le mérite d'avoir fixé les règles qui permirent d'aborder l'étude morphologique du foie dans sa totalité et particulièrement de sa face inférieure qui était restée jusque là invisible. Il propose de distendre artificiellement l'estomac dans la position du decubitus dorsal ; la région inférieure du foie, ainsi soulevée et coïncée contre la paroi par le coussin gazeux, devient plus apparente.

Ce fut une conquête du radiodiagnostic.

Plus tard, en 1909, MAINGOT étudie son emploi pour la lithiase biliaire. Puis ce sont des essais timides qui tendent à mettre sur pied la pratique de l'insufflation colique.

LEDoux-LEBARD fut un des premiers, en 1914, à l'appliquer et à insister sur sa valeur dans l'exploration radiologique du bord inférieur du foie.

DESTERNES et BAUDON dans leur rapport sur l'exploration radiologique du foie au Congrès de l'Association Française pour l'avancement des sciences (Le Havre, Juillet 1914) préconisent sa nécessité pour l'examen de la face inférieure du foie.

Cependant elle ne fait l'objet d'aucune recherche particulière et la pratique clinique journalière ne semble pas l'avoir admise parmi les différentes techniques employées en radiologie.

La thèse de LAGARENNE en 1920, la rappelle aux cliniciens et souligne sa valeur dans le diagnostic différentiel des tumeurs de la rate et du foie avec celles des autres viscères abdominaux et il conclut qu'en rendant possible l'étude morphologique des organes splanchniques, elle offre dans sa simplicité, sa rapidité et sa béginité, un excellent procédé

dans l'exploration radiologique de l'abdomen et du foie en particulier.

PNEUMOPERITOINE

Cependant, en 1908, les travaux de GÆTZ attirent l'attention sur un procédé déjà employé en 1902 par KILLING. Celui-ci en effet avait eu l'idée, dans un cas d'ascite, de remplacer le liquide enlevé par du gaz pour essayer de créer une nouvelle méthode d'investigation radiologique. Ces travaux demeurèrent dans l'ombre, car l'idée était en effet audacieuse d'injecter dans un péritoine une substance gazeuse afin d'accentuer et de mettre en évidence par un effet physique les différents organes contenus dans l'abdomen.

En 1910, JACOBÆUS de Stockholm eut l'idée de reprendre ces travaux, mais il ne publia ses observations qu'en 1913.

De 1910 à 1917, époque à laquelle WEBER examine les premiers insufflés, on ne pratique ces expériences que sur des animaux. Il semblait, en effet, étant donné les doctrines chirurgicales de l'époque qu'une ponction aveugle de la séreuse péritoneale était une manœuvre imprudente.

Il fallut un hasard heureux pour mettre en valeur ce procédé. Au cours d'une erreur de technique dans une tentative de pneumothorax artificiel l'aiguille ayant pénétré dans la cavité péritonéale, BERTI et GIAVERDINI furent frappés de la netteté de l'image radioscopique des organes sous-diaphragmatiques. Cependant, on hésitait toujours à se li-

vrer à une exploration qui pouvait comporter des risques d'accidents graves. On se contentait de radiographier des pneumopéritoinies accidentels par perforation intestinale et ce fut MEYER BETZ qui, en 1914, osa le premier introduire du gaz dans la cavité péritonéale, faisant d'ailleurs des réserves sur la possibilité des lésions ultérieures intestinales.

Toutes ces recherches reçurent en définitive une solution, en 1918, sous l'impulsion de GOETZ qui montra, appuyé sur un grand nombre d'observations, l'utilisation de cette méthode et l'inocuité qu'elle présentait. A ce moment, le pneumopéritoine fait école et se disperse dans le monde. Les résultats obtenus font de celui-ci une des plus grandes découvertes de la radiologie.

SELS D'IODE

L'utilisation des substances à base d'iode mérite à peine d'être mentionnée

Le lipiodol (huile d'œillet iodée à 40 %) préconisé par LE FUR en 1926, possède des indications particulières.

Le Campiodol émulsionné (huile de colza iodée contenant 40 % d'iode), l'uroselectan, l'Abrodil, le Diagnorenol, le Tenebryl utilisés dans l'exploration radiologique du rein n'ont jamais été envisagés pour réaliser des opacifications d'organes comme le foie ou la rate.

Cependant que l'on ait eu diversement recours à l'insufflation d'air dans leéritoine ou dans le tube digestif, que l'on ait cherché à augmenter l'opacité

d'un viscère creux, en y introduisant des substances opaques pour réaliser avec une transparence nouvelle le contour des viscères pleins voisins, il restait dans le domaine de l'investigation radiologique une insuffisance de précision et on obtenait rarement des indications détaillées sur l'état anatomique de ces viscères. Ainsi, la face inférieure du foie échappe au clinicien et elle se réduit pour le radiologiste au bord inférieur qui, souvent se détache mal du milieu abdominal, et s'il était possible de soupçonner la position ou la forme de l'organe on ne pouvait avoir des précisions concernant la différence de structure ou de fonction d'un parenchyme quelconque.

Seule, une catégorie d'affections spéciales telles que pneumokystes, pneumoabcès sont favorables à une investigation radiologique rudimentaire. Cependant, il était indéniable que les résultats apportés par ces tentatives aient été d'une valeur incontestable. Mais aucune de ces méthodes n'a connu le succès que l'on pouvait espérer et rien ne contribua à les reprendre. Il persistait donc une lacune importante qui motive toutes les tentatives légitimes d'opacification de ces organes. La fragilité des tissus que l'on explorait était un des obstacles à la réalisation d'une expérimentation hardie.

Parmi les produits auxquels on pouvait songer pour tenter des essais, on devait avoir recours à ceux qui s'adressaient à la fonction même des organes à explorer et c'est leur séjour intra-hépatique ou intra-splénique que l'on utiliserait comme moyen radiologique.

En effet, l'idée de se servir des fonctions d'un organe pour l'opacifier a permis de réaliser un progrès important dans le domaine radiographique.

PHENOL-SULFONE-PHTALEINE

Les travaux d'ABEL et de ROWNTREE sur l'élimination élective que réalise le foie sur certaines substances introduites dans l'organisme ont été le point de départ de ces recherches, ainsi que les travaux de MANN établissant la fonction de concentration de la vésicule biliaire. Connaissant ainsi dans l'intimité de leur parenchyme les destinées du produit employé à travers ces organes, on eut l'idée d'utiliser les deux fonctions distinctes du foie et de la vésicule pour opacifier cette dernière.

La Cholecystographie réalisée à l'aide de la Phenol Sulfone Phtaleine a été le résultat heureux de ces données physiologiques

Cette réalisation possède un double avantage: elle tire de cette épreuve des renseignements morphologiques et fonctionnels. En effet, l'emploi de la Phenol Sulfone Phtaleine rend la vésicule opaque aux rayons X si l'intégrité fonctionnelle de l'organe n'est pas atteinte.

Plus tard, la néphropyllocystographie de la même manière utilisant la fonction rénale a fourni dans l'avènement du radio-diagnostic une amélioration notable.

Le principe pouvait donc s'étendre à tous les organes internes et l'hépatographie devait bientôt connaître le jour. Cependant, on se heurtait à des difficultés que, seules, des connaissances plus précises de physiopathologie auraient pu écarter. Le fait d'opacifier une vésicule en utilisant la fonction hépatique, sans opacifier le foie lui-même, créait une nouvelle difficulté dans l'exploration radiolo-

gique de ces organes. Celle-ci tenait à ce que la vésicule possède un pouvoir de concentration que le foie n'a pas et cela prouve suffisamment qu'on était encore loin de réaliser pour le foie et les voies biliaires la simplification et l'unification des nombreuses épreuves auxquelles on doit soumettre un hépatovésiculaire. La conception séparatiste du foie et de la vésicule s'opposait à tout espoir de simplification dans le domaine des recherches radio-logiques.

Il restait donc à créer une nouvelle méthode qui, par sa facilité technique, eut pu être mise à la portée de tous les cliniciens.

Connaissant le pouvoir d'élimination de certaines substances opaques comme le Tetra-Iode-Phenol phtaleine par le foie, EINHORN en 1926 pensa qu'il pouvait surprendre son passage dans l'organe au moment où il éliminait le produit.

Il était donc naturel de penser que si la cellule hépatique était en état de bon fonctionnement, le Tetra-Iode serait fixé et déterminerait l'opacification temporaire de l'organe intéressé. Ainsi, on aurait une double appréciation fonctionnelle et morphologique. Mais la réussite de l'épreuve fut difficile. Les doses employées étaient insuffisantes pour créer une opacification qui pût être nettement différenciée de l'opacification déjà assez importante d'un foie normal. La quantité de 3 à 5 Ctg. de Tetra-Iode par kg d'animal suffisante pour la coloration de la vésicule biliaire ne suffisait pas pour accroître d'une façon démonstrative l'opacité habituelle du foie.

PAVEL, MILCOU et PANONESCU en 1930 reprirent la

question. Ils essayèrent avant toute expérimentation de doser en quelque sorte la toxicité du Tetra-Iode et considérèrent que les doses dépassant 0,30 par kg d'animal, ainsi que GRAHAM et ses collaborateurs d'une part, OTTEMBERG et ABRAHMSON d'autre part, l'avaient déjà montré, tuaient l'animal dans un délai relativement court. L'examen nécrosique montrait des lésions étendues d'ordre nécrotique et dégénératif du foie.

Cependant en opposition avec ces accidents mortels des doses de 0,20 à 0,25 ne provoquent chez l'animal que des phénomènes d'intolérance: vomissements, diarrhée expliqués par l'action du Tetra-Iode sur la fibre musculaire lisse, avec augmentation de la tension artérielle suivie bientôt d'une chute brusque durant de 10 à 15 minutes, combattue par l'administration d'éphédrine. Pour obvier à ces accidents, ces auteurs ont essayé la morphine et obtinrent avec des doses minimes, sinon une suppression complète des troubles intestinaux, du moins une réduction pratiquement sans importance de ces phénomènes d'intolérance. Amenés ainsi à étudier l'action de la morphine sur le foie, ils s'aperçurent qu'en inhibant la sécrétion biliaire, elle réalisait d'une façon inattendue l'opacification de l'organe. Ils bornèrent cependant à l'animal leurs expériences, la dose nécessaire pour opacifier le foie d'une façon efficace dépassant la limite de tolérance de l'organisme. Toutefois, ils préconisèrent la réalisation de l'hépatographie chez l'homme en tant qu'épreuve à la fois morphologique et fonctionnelle. Ces deux tests réunis constitueraient pour le clinicien un véritable moyen de dépistage des lésions précoces, précieux souvent au cours de lésions métastatiques dans le cas de néo secondaire du foie,

soit au cours des cirrhoses où l'uniformité de l'ombre hépatique serait remplacée par des plages d'opacification inégale.

Tous ces essais avaient fait naître de brillants espoirs. Les promesses qu'on en attendait ne furent pas réalisées.

Ces travaux cependant eurent l'avantage d'orienter les recherches vers l'emploi des colloïdes à poids atomiques élevés.

Connaissant dans l'organisme la présence d'un groupement de cellules auxquelles ASCHOFF a donné le nom de cellules reticulo-endothéliales, et leurs propriétés d'accumuler dans leur protoplasme de fines particules insolubles que contiennent certains colorants vitaux, on a essayé d'introduire dans l'organisme une suspension colloïdale de poids atomique élevé. Le foie et la rate particulièrement riches en cellules réticulaires devaient retenir le colloïde au passage et ceci permettrait d'utiliser cette fixation temporaire comme un moyen d'exploration radiologique de l'organe.

SELS DE THORIUM

OKA, au Japon, et RADT, en 1929 en Allemagne, expérimentant la toxicité du Tordhiol (substance colloïdale à 5 % de dioxyde de Thorium) chez l'animal, constataient que ce corps rendait la rate opaque aux R. X.

BLUCKBAUM FRICK et KALBRUMER, en 1928, essaient de le mettre en valeur dans le diagnostic radiolo-

gique des affections bronchiques, gastro-intestinales, et étendent son emploi à l'exploration radiologique utéro-salpingienne avec des résultats analogues et même supérieures à ceux donnés par les substances opaques courantes.

RADT, en 1929, signale ses procédés d'hépatographie à l'aide de cette substance colloïdale avec laquelle il obtient des détails de structure dignes d'être rapportés. Cependant l'impureté du produit accompagne généralement toutes ces expériences de phénomènes d'intolérance marqués par des vomissements de la céphalée de la diarrhée, si bien que les recherches à l'aide du Tordhiol ont été abandonnées en clinique humaine, car l'introduction dans l'organisme de ce produit colloïdal non stabilisé devenait une expérience dangereuse.

Il eut donc fallu une substance colloïdale stabilisée pour obtenir dans un but diagnostique la réalisation de cette méthode radiologique dont on avait commencé à entrevoir les inappréciables services.

THOROTRAST

Le Tordiol essayé avec peu de succès par OKA et RADT fut remplacé dans cette tentative hardie par une autre préparation : le Thorostrat ou dioxyde Thorium. Proposé d'abord pour pratiquer les pyélographies ascendantes il présentait la particularité nouvelle de former une suspension colloïdale ne précipitant pas avec les liquides de l'organisme. Il contient 25 % de son poids de dioxyde de Thorium et 22 % de son poids de Thorium mé-

talique. Possédant un nombre atomique de 1590 (poids atomique = 232,15) il pouvait faire espérer un résultat intéressant dans la recherche de l'opacité radiologique, puisque celle-ci varie dans la quatrième puissance de ce nombre.

Cette méthode s'adressait aux mêmes principes physiologiques que celle du Thordiol, à savoir que ces substances colloïdales introduites dans l'organisme sont retenues par le S. R. E. et particulièrement par les cellules de KUPFFER du foie et les cellules de reticulum de la rate.

Ce nouveau produit donna au radiodiagnostic une impulsion imprévue.

Ainsi, par suite de son poids spécifique élevé, de la fine suspension colloïdale qu'il réalise quand on l'introduit dans la circulation sanguine, les organes deviennent opaques aux rayons X, même lorsqu'ils n'en contiennent qu'une petite proportion. Cependant dans son expérimentation, il a toujours plané le souci d'éviter ou du moins d'atténuer la réaction de l'organisme, si souvent recherchée en clinique, au contact des particules colloïdales introduites dans le milieu humoral. En effet, le choc colloïdoclasique qui n'est qu'une réaction de contact entre deux milieux colloïdaux dépend non seulement de la dimension des éléments en suspension, du signe de leur charge électrique, de leur vitesse, mais encore de l'état de l'équilibre humoral.

Le dioxyde de Thorium se présentant sous forme de fines particules ténues à charge électrique négative, et s'offrant à l'expérimentation sous forme d'une solution stabilisée par un colloïde protecteur, permet de considérer ce produit avec plus de sécurité et de sûreté dans son utilisation en injection intra veineuse.

D'autre part, son administration progressive à dose fractionnée offre l'avantage de tâter avec prudence la sensibilité particulière de chaque sujet. Elle permet sinon d'éviter des phénomènes d'hyper-sensibilité après lesquels on peut s'attendre à une accoutumance comme avec les substances protéïniques, du moins de ne pas dépasser le seuil au-dessus duquel les phénomènes de choc pourraient se produire.

Expérimentée par KADRŃKA, HUGUENIN et NE-MOURS sur des lapins, cette substance se montra même à des doses massives dépourvue de toxicité KADRŃKA, dans un travail de l'Institut Central de Radiologie de Genève, signale que les doses de Thorotrast employées étaient dix fois plus fortes que celles qu'utilisaient OKA et RADT en se servant du Thordiol. En effet, 0,30 de Thordiol suffisaient à tuer un animal. Un lapin aurait reçu 14 grs de Thorotrast en cinq injections sans présenter de phénomènes morbides.

Assuré de son inocuité, KADRŃKA en étudia dans le service du Professeur ROCHE l'application en clinique humaine suivant une technique appropriée et sans jamais observer le moindre accident.

La dose de Thorium injectée avec dix fois son volume de sérum glucosé à 5 % varie de 0,19 à 0,56 de thorotrast par kg du sujet. Il obtient d'excellentes hépatographies en rapport non seulement avec la quantité de thorotrast injectée mais encore avec l'état fonctionnel du foie et de la rate.

Cette dose n'obéit pas évidemment à une règle immuable. Tout dépend de la sensibilité du sujet, de l'intégrité de ses organes, de l'état de son système glandulaire, de son tonus nerveux sympathique régional ou local.

Mais ceci doit faire simplement penser aux indications et aux contre-indications de cette méthode qui, comme celles qui s'adressent à l'organisme, ne peuvent être englobées dans une formule universelle.

Cependant, toute une série de travaux a entrepris d'établir quels étaient les effets généraux du thorium sur l'organisme, son action sur le S. R. E. pour lequel il présente une affinité particulière, son pouvoir bloquant ou stimulant vis-à-vis de ce système, sa toxicité à l'égard des parenchymes qui le retiennent, son retentissement dans le domaine humoral.

EXPÉRIMENTATION
CHEZ L'ANIMAL

Si l'on voulait, dans l'avenir, envisager l'emploi de cette méthode dans l'examen radiologique du foie et de la rate, il fallait se livrer à une expérimentation riche en exemples suffisamment démonstratifs pour s'assurer de l'inocuité du produit, des réactions particulières et générales de l'organisme vis-à-vis de cette substance, de ses destinées dans le milieu humoral et tissulaire, de son intérêt pratique.

Les dangers qu'elle était susceptible de présenter étaient résumés (mises à part, les réactions d'intolérance qu'elle pouvait déterminer) dans son action de contact vis-à-vis de la cellule. La fragilité cellulaire hépatique ou splénique devait faire considérer cette tentative comme très hardie.

Cependant, on s'adressait à une substance colloïdale nettement définie au point de vue chimique, stabilisée et l'on était à même de penser qu'on pourrait éviter des accidents que l'on avait eus avec des substances semblables qui, en raison de l'instabilité de leur équilibre colloïdal, ne pouvaient être introduites dans la circulation sanguine.

Ces avantages de stabilité tentèrent la curiosité de certains auteurs et ils songèrent à l'utiliser dans le but d'obtenir l'opacification de la rate et du foie en envisageant le retentissement considérable de cette méthode si elle était applicable à la clinique humaine.

C'est ainsi que KADRŇKA, HUGUENIN, NEMOURS et RADT l'expérimentèrent chez l'animal en l'introduisant dans la circulation sanguine par la voie intra-veineuse.

TECHNIQUE DE L'INJECTION

La dose nécessaire pour obtenir chez le lapin une image faible du foie et de la rate est, d'après ANDERS et LEITNER, de 0,5 cmc par kg (1 cmc = 0,25 gramme de thorotrast).

Avec 1 cc, le contraste est très net. Il faut procéder à plusieurs injections successives pour permettre de différencier les lobes du foie et atteindre, d'après BAUMAN et SCHILLING, 12 cc.

KADRŇKA, après avoir cherché quelle était la dose minima nécessaire pour rendre visibles les parenchymes du foie et de la rate, a trouvé que la dose de 0,5 cc de thorotrast par kg suffisait à donner une bonne image radiologique des organes hépatiques et spléniques.

Il conseille cependant, en y insistant, de diluer toujours le thorotrast dans neuf fois son volume de sérum glucosé à 5 % pour éviter les accidents de choc et augmenter la dispersion du produit.

Pour étudier la toxicité du produit et la dose minima utile à l'obtention de bons clichés, KADRŇKA, HUGUENIN et NEMOURS varièrent la quantité de substance à injecter.

Ils eurent des résultats intéressants et montrèrent que les animaux supportaient très bien le produit, quelquefois même à dose massive (14 grs par kg d'animal en 5 injections dans un cas de KADRŇKA, 18 cc dans un cas d'HUGUENIN et NEMOURS) sans présenter aucun trouble important. Ils apportaient ainsi la preuve de l'inocuité de la substance.

VALEUR RADIOLOGIQUE DU THOROTRAST

Il restait à évaluer les avantages de cette substance au point de vue radiologique et les résultats obtenus, qui représentent le seul intérêt pratique de la question.

Sa valeur radiographique semble incontestable et l'examen aux rayons X montre la façon avec laquelle le Dioxyde de Thorium se répartit dès qu'il est introduit dans la circulation.

LEITNER et ANDERS ont remarqué que, 4 minutes après l'injection, on apercevait très nettement une ombre rénale. HUGUENIN et NEMOURS sur une radiographie faite cinq minutes après une première injection et aussi sur des radiographies faites au cours de l'injection, ont vu se dessiner visiblement une grande partie du système artériel (artères rénales et leurs branches, artères mésentériques, artères fémorales, branches de l'artère pulmonaire) sous forme de cordons correspondant à ces vaisseaux.

EHRHARDT, dans ses expériences faites sur les souris, rapporte les mêmes constatations et aperçoit, en outre, l'opacification du canal thoracique.

Déjà quelques minutes après l'injection, HUGUENIN et NEMOURS signalent que le foie apparaît plus sombre que sur les clichés faits avant l'injection et que la rate seule commence à être visible; plus tard, à la vingtième minute, alors que la visibilité des vaisseaux s'atténue, le foie et la rate s'opacifient nettement dessinés dans leurs contours dont on peut suivre les limites précises. Cette opacité s'accroît

dans le foie et la rate, persiste pendant plusieurs semaines avec la même intensité.

L'opacification est uniforme. L'ombre hépatique est plus accentuée dans les cas normaux que celle de la colonne vertébrale et la rate est plus foncée que les côtes. On remarque d'une façon très nette que la substance se dépose au niveau du parenchyme sous forme de fines granulations très apparentes dans le foie du lapin, et on distingue très bien les lobulations et les vaisseaux.

Les autres organes pour être radiologiquement visibles à l'aide du thorium, comme l'a montré KADRŇKA dans ses essais sur « l'opacification radiologique des divers organes parenchymateux » nécessitent des doses très élevées qui produisent des altérations graves des cellules nobles et entraînent la mort de l'animal.

En administrant des doses croissantes pour obtenir des variations dans les lésions cellulaires, il est arrivé à rendre opaques des organes parenchymateux, comme la moelle osseuse, les poumons, les reins, le placenta et les surrénales.

Ces organographies qui ne sont obtenues qu'au prix de lésions destrutrices très étendues, ne représentent pour le moment qu'un intérêt purement expérimental.

Cependant, la moelle osseuse qui, avec la rate et le foie, fait partie de l'inséparable triade représentant les organes essentiels du système R. E., peut sembler à première vue avoir moins d'affinités pour le thorotrast au point de vue radiographique que les deux organes précédents.

En réalité, la capacité pexique de la moelle osseuse vis-à-vis de la substance colloïdale est la même.

L'histologie nous montrera que même à des doses infimes, utiles seulement pour la réalisation de bonnes spleno ou hépatographies, le Thorotrast s'accumule dans les cellules réticulaires avec la même systématisation que pour le foie et la rate.

Il n'en est pas de même si l'on veut obtenir une opacification du tissu myéloïde. Cette opacification, KADRINKA la réalise avec des doses fractionnées à partir de 5 cc par kg d'animal et avec des doses plus massives, mais il n'indique pas à quel moment l'ostéomyélographie est possible. Or, cette ostéomyélographie est tardive.

Nous avons essayé, avec MM. HUGUENIN et NEMOURS, de saisir radiologiquement l'apparition du Thorotrast au niveau des os.

Nous avons injecté chez un lapin (expérience lapin N° 17, dont on retrouvera le protocole à la fin de ce travail) en doses fractionnées 20 cc de Thorotrast répartis suivant les dates indiquées. Nous avons vu apparaître le Thorotrast un an après la dernière injection.

Ce lapin est sacrifié. On prélève chez lui, pour en faire le contrôle histologique, un fragment de foie, de poumon et de moelle. Le détail de cet examen se trouve avec le protocole de l'observation.

Un autre lapin reçoit une dose de 4 cc de thorotrast en une seule injection le 13 février 1932. Le 28 novembre 1932, apparition d'un léger dépôt de Thorotrast dans la moelle osseuse qui commence à être visible. Le 24 janvier 1933, on obtient donc, onze mois après, des radios montrant d'une façon très nette l'accumulation du thorium dans la moelle osseuse.

Nous avons injecté d'autres lapins avec des doses

différentes, tantôt 2 cc tantôt 5, tantôt 10 cc et nous n'avons radiologiquement jamais observé même au bout de trois mois le moindre dépôt de thorotrast dans la substance osseuse.

Ainsi avec des doses massives, comme avec des doses minimales, il faut attendre très longtemps pour obtenir une image radiologique de l'os visible et appréciable.

En somme, l'intérêt radiologique de cette substance peut se résumer ainsi : Pour des doses utiles, on a des effets transitoires et permanents, les effets tardifs comme l'ostéomyélographie n'ayant qu'une valeur expérimentale.

Les effets transitoires artériographies, néphrographies sont dûs à ce que le thorotrast ne se fixe pas et qu'il y a simplement passage du produit à travers les artères ou les reins.

Les effets permanents-hépatographie et splénographie sont étroitement liés à la fixation du thorium sur les éléments du S. R. E.

Quant aux effets tardifs, ils restent pour l'instant dans le domaine des recherches physiologiques et physio-pathologiques.

Dans l'opacification de la moelle cependant doit intervenir l'épaisseur du tissu intéressé, sa répartition très étendue dans l'organisme, son opacité normalement très accrue, autant de facteurs qui conditionnent sa révélation radiographique tardive.

Cependant, celle-ci permet déjà de supposer que l'ostéomyélographie n'est peut-être qu'une conséquence visible au niveau de la moelle de l'élimination du thorotrast par les lymphatiques.

Quelle est la signification de ces effets transitoires. Aucun examen histologique ne peut y répon-

dre et il s'agit là probablement d'un effet purement physique dû à la viscosité et à l'opacité du produit.

Seuls, les phénomènes permanents sont intéressants; ils permettent, en effet, le contrôle histologique et biologique.

CONTROLE HISTOLOGIQUE

LOCALISATION DU THOROTRAST

1° — ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES.

La rate et le foie sont les deux organes où semble s'accumuler avec prédilection la suspension colloïdale de thorium. Les documents radiologiques intéressants qu'elle a fournis, ont poussé certains Auteurs à essayer d'interpréter cette espèce de systématisation apparente en étudiant de plus près les aspects histologiques, les modifications, la topographie particulière qu'affectait ce colloïde dans l'intimité des tissus.

KADRKA et ROSSIER, HUGUENIN, NEMOURS et GUY ALBOT, BARBIERI, LAMBIN ont décrit sa fixation primitive sur les éléments du S.R.E. qui, selon la terminologie d'Aschoff comprend les cellules de KUPFER, l'endothélium des sinus spléniques, les cellules réticulaires de la moelle osseuse.

Avec GUY ALBOT, nous avons apporté des obser-

vations semblables dont on trouvera plus loin les protocoles. (Lapins: V¹, V², V³). Le foie, la rate et l'os-étant, par conséquent, les organes les plus riches en cellules R. E., la plus grande partie de la substance se dépose à leur niveau et c'est ce qui explique la visibilité radiologique persistante de ces organes.

FOIE

Les examens histologiques ont montré dans les cellules de KUPFFER le thorotrast sous forme de petites granulations électivement colorées en bleu sur le bleu Masson par le bleu d'aniline. Ces cellules sont quelquefois volumineuses, bourrées du colloïde suivant l'importance de la dose, le nombre des injections, et hypertrophiées en hystiocytes qui peuvent fusionner en cellules géantes à noyaux périphériques.

BARBIERI, dans un travail sur « La topographie du thorotrast dans le S.R.E. 1933 » rappelle des faits qui avaient été déjà vus par HUGUENIN, NEMOURS, ALBOT, ROSSIER, KADRNKA, à savoir que chez les animaux thorotrastés pendant longtemps les cellules de KUPFFER volumineuses et chargées de thorotrast venaient obstruer la lumière des vaisseaux, alors que chez les animaux récemment soumis à l'expérimentation le thorotrast se présentait dans la cellule Kupférienne sous la forme de petits grains disséminés

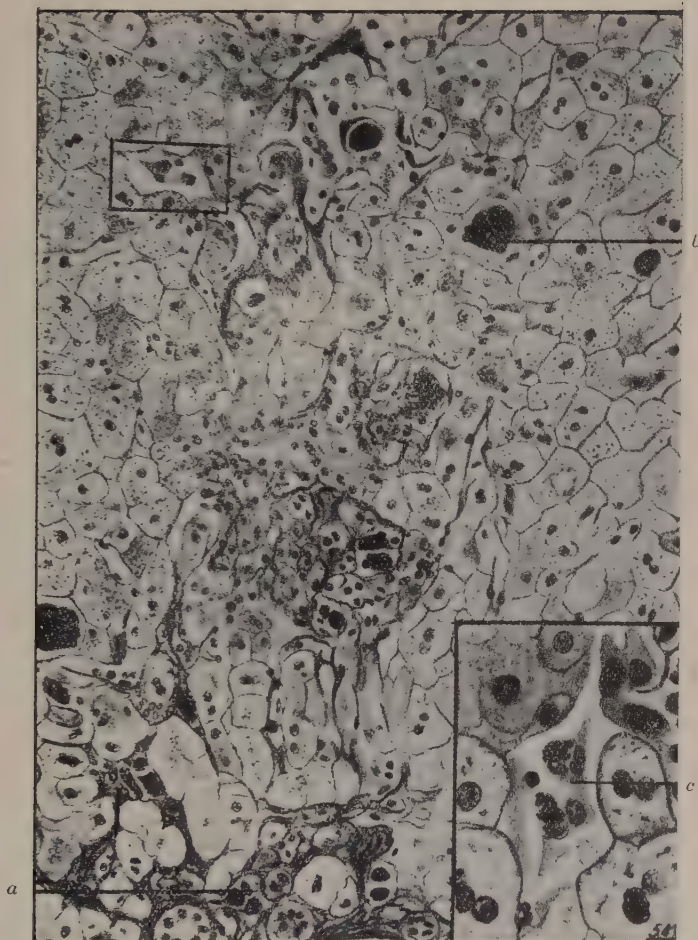


Fig. 2. — Ilot lymphoconjonctif périportal.
On remarquera l'importance de l'atrophie cellulaire, le début de la sclérose (*a*) et le volume des macrophages de thorotrast (*b*). Dans le cartouche, une cellule de Kupffer chargée de grains de thorotrast (*c*). ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Nous remercions MM. HUGUENIN, NEMOURS et GUY ALBOT de nous avoir autorisé à reproduire cette figure.

RATE

A son niveau les cellules réticulaires sont chargées de thorotrast. Là aussi, les doses massives peuvent déterminer une véritable tuméfaction de ces cellules et aboutir à la formation de cellules géantes.

ANDERS et LEITNER, avec de fortes doses, ont constaté une desquamation de l'endothélium des sinus spléniques et il apparaît du fait de cette desquamation de véritables moules des sinus, constitués par du thorium formant un corps étranger. Mais l'endothélium se régénère et capte à nouveau le thorotrast pour l'abandonner ensuite dans la lumière du sinus. Il apparaît ainsi que la rate est impuissante à évacuer le métal.

MOELLE OSSEUSE

Le Bioxyde de thorium se retrouve dans le protoplasme des cellules réticulaires de la moelle osseuse.

Bien que l'affinité du thorotrast semble à première vue moins importante que dans les deux organes précédents (et ceci s'explique par le volume du tissu réticulaire qui surpasse de beaucoup celui du foie et la rate), la substance colloïdale se présente sous forme de fines granulations grises, réfringentes, et les cellules au fur et à mesure qu'elles se

chargent de thorium, ont tendance à devenir plus grosses et sphériques.

COMBIEN DE TEMPS LE THOROTRAST RESTE-T-IL DANS LES ORGANES ?

L'introduction de cette substance dans l'organisme ne laissait pas sans inquiétude sur sa toxicité et sa stagnation au sein du parenchyme hépatique et splénique. SCHILLING, en effet, après les expériences faites par RADT, souleva la question de la durée du dépôt de cette substance et prétendit que pour lui, il restait de petites quantités de thorium pendant plusieurs semaines après l'injection. RADT, au contraire, pensait que ce dépôt était résorbé au bout de quelques heures.

Le fait que l'intensité des ombres du foie et de la rate se constate chez le lapin pendant très longtemps aux rayons X, est l'indice que si le thorotrast peut se fixer dans l'organisme temporairement, il persiste néanmoins de nombreux mois.

KADRŇKA ne signale sa disparition que plusieurs semaines après les injections : chez un de ces animaux en expérience, l'opacité radiologique de ces organes avait diminué de moitié au bout de trois mois seulement.

HUGUENIN et NEMOURS ont constaté que l'opacité restait toujours très grande chez des animaux thorotrastés depuis cinq mois.

Jusqu'ici cependant, les observations ne semblent guère rapporter de cas où la durée aurait dépassé deux ans.

ELIMINATION DU THOROTRAST

L'élimination semble donc être extrêmement lente. Les destinées du produit à travers l'économie peuvent être suivies histologiquement dans les modifications apparentes qu'il détermine au niveau des tissus.

Déjà cependant dès son introduction dans l'organisme on peut suivre les différentes étapes du thorium grâce à ses propriétés physiques qui permettent de combiner les examens radiologiques et histologiques.

On constate en effet après l'injection, une phase transitoire qui marque le passage de la substance dans le protoplasme des cellules endothéliales et capillaires, dont la durée varie entre deux et quatre heures. Il y a ensuite fixation du thorotrast dans les cellules réticulaires et si à ce moment on peut suivre histologiquement le devenir de ces petits grains colloïdaux accumulés dans le S.R.E. on assiste au niveau du foie à la formation d'amas cellulaires et de corpuscules multinucléés et au passage progressif de cellules à granulations du lobule hépatique dans les espaces de Kierman. Peu à peu la substance envahit le centre des vaisseaux et se retrouve à l'état isolé dans les canaux biliaires, comme l'a montré KADRŇKA. HUGUENIN, NEMOURS et Guy ALBOT insistent sur le fait qu'au début le thorotrast est reparti d'une façon diffuse dans les tissus, alors que plus tard, il se localise autour des veines centrolobulaires et même des espaces Portes.

Au niveau de la rate, les modifications sont à peu près semblables.

Les cellules réticulaires chargées de thorium finissent par se grouper en amas.

Dans les cordons, il y a apparition de gros corpuscules bourrés de granulations possédant à la périphérie une quantité de noyaux serrés les uns contre les autres qui rappellent, comme le fait observer KADRINKA, « les images que l'on voit dans la tuberculose ou dans les granulomes à corps étrangers. »

On retrouve également dans la moelle ces formations cellulaires à plusieurs noyaux.

Si les doses injectées ont été très fortes, le poumon peut emmagasiner dans ses cellules alvéolaires, dans la trame conjonctive des granulations qui, au bout de quelques semaines s'accumulent dans les espaces péribronchiques.

Le rein, les capsules surrénales, dans les mêmes conditions, peuvent contenir du thorotrast dans les cellules endothéliales et dans le tissu conjonctif.

Il est intéressant de noter que dans les deux premières phases qui marquent le passage et les modifications successives du colloïde, on n'a jamais vu le thorotrast siéger dans les ganglions lymphatiques. Ce n'est que plus tard qu'il y est histologiquement décelable.

Ainsi ce troisième stade ganglionnaire qui semble être le dernier stade de la migration du thorotrast introduit dans l'organisme représente-t-il probablement une voie d'élimination. Les modifications des images histologiques elles-mêmes peuvent être interprétées comme dues à l'action d'un processus d'élimination.

Les différents organes qui retiennent la substance semblent s'en débarrasser d'une façon qui s'adapterait à leurs fonctions.

Le foie en la diffusant à travers les cellules hépatiques et vers les canaux biliaires, aurait tendance à l'éliminer par la bile.

La rate possède comme nous l'avons, vu des cellules endothéliales qui desquament et qui en se régénérant, reprennent le métal pour l'abandonner à nouveau dans la lumière des sinus, ce qui permet de penser qu'elle ne dispose d'aucun moyen pour évacuer le thorium.

Les réactions de la moëlle ne seraient aussi qu'une conséquence d'une élimination par la voie lymphatique.

Les poumons peuvent être aussi considérés comme une des voie d'élimination. Dans la lumière des bronches, on trouve des cellules à granulations et dans la paroi alvéolaire il est facile de suivre les phases successives de leur détachement.

Le rein, s'en débarrasserait par l'urine : on aurait démontré l'existence des composés du thorium dans l'urine, par le procédé suivant: on fait bouillir une quantité déterminée d'urine avec de l'Hcl concentré, la solution est refroidie et filtrée; on ajoute au filtrat une quantité minime d'Hypophosphate de Na. Dans le cas où l'urine contient du thorium il y a formation de précipité d'hypophosphate de thorium amorphe et insoluble dans l'eau et les solutions alcalines.

Cependant les examens chimiques du tissu rénal, malgré une méthode comportant une sensibilité au 1/10.000 n'ont pas apporté la preuve de son élimination par cette voie.

En résumé : Aucun cas précis sur l'élimination du dioxyde de thorium colloïdal hors de l'organisme après son passage dans les ganglions lymphatiques.

Les modifications cellulaires, comme la présence de gouttelettes hyalines qu'on distingue entre les granulations refringentes, soulèvent l'hypothèse d'une solubilisation éventuelle. Il est probable que seuls des procédés physico-chimiques solutionneront la question en arrivant à décèler dans les liquides humoraux la présence du colloïde. Ils permettront ainsi d'apporter des certitudes sur l'élimination de ce produit hors de l'organisme.

2° ARGUMENTS BIOLOGIQUES

Les éléments du S. R. E. fixent donc particulièrement les sels de thorium. Ce système répond en somme à une pure vue de l'esprit, il ne possède pas une morphologie bien déterminée, sa conception est du domaine de la physiologie et de la pathologie : seuls donc les arguments d'ordre biologique permettront d'apporter la preuve de la localisation du thorotrast sur ces éléments.

On englobe dans ce système tous les éléments d'origine mésenchymateuse qui emmagasinent ou accumulent des colorants acides électro-négatifs dits « vitaux ». Il comprend donc les cellules réti-

culaires de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales des capillaires du foie, des sinus de la rate, des surrénales, de l'hypophyse, les hystiocytes des tissus, et du sang, les splénocytes.

ASCHOFF n'admet pas dans ce système les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, parce qu'elles n'accumulent pas à l'état normal les colloïdes électro-négatifs.

Ce système à un rôle important dans ses fonctions macrophagiques ségréatrices, péxiques dans le métabolisme du sucre, dans la production des anticorps, dans l'hématopoïèse, dans la destruction sanguine, dans le métabolisme du fer et la bilirubigénèse.

Connaissant par conséquent son rôle primordial dans la défense contre les infections et les intoxications, la présence du thorium au sein de ces éléments n'a-t-elle pas une action novice sur l'activité de ce système et son accumulation détermine-t-elle une inhibition ou une stimulation des fonctions spécifiques de ces éléments ?

C'est une question que de nombreux expérimentateurs se sont posés, et que nous avons essayé à notre tour d'élucider.

Parmi les procédés les plus courants pour étudier les fonctions du S. R. E., on a eu recours le plus fréquemment à l'injection d'un produit colloïdal lipoidique ou autre.

La splénectomie, d'autre part, a été utilisée pour explorer et préciser le rôle de ce tissu. L'ablation chirurgicale de la rate réalise en effet un moyen de suppression efficace du S. R. E., mais les suppléances fonctionnelles qui se développent donnent

à cette expérimentation, des résultats toujours difficiles à interpréter.

C'est pourquoi la méthode de blocage a connu un succès plus grand dans cet ordre de recherches expérimentales. Les substances ordinairement employées sont l'encre de Chine, le pyrol, le collargol, le saccharate de fer, le bleu trypan.

Ce blocage consiste à inhiber et à mettre hors de fonction, en les saturant, les cellules de l'appareil d'Aschoff pour lesquelles le produit employé à cet égard présente une affinité spéciale.

Cependant le terme « blocage », utilisé pour désigner cette suspension temporaire du tissu réticulaire, est impropre et ceux qui pensent l'avoir réalisé, ont négligé d'en faire le contrôle histologique.

Il a été démontré que toute introduction de substances dans l'organisme susceptible d'être retenues par le S.R.E. est suivie d'une prolifération de ces cellules.

Les travaux de LAMBIN, PIERAERTS, DIECKMAN, BUNGLER, ceux de J. FIRK et de S. COMHAIRE l'ont bien prouvé.

L'injection d'un produit à pouvoir bloquant détermine une augmentation d'éléments cellulaires du S.R.E. libres du sang circulant. En effet, les monocytes apparus dans le sang d'un animal en expérience qui a été coloré vitalement, ne sont pas porteurs du colorant employé. Ce fait prouve à lui seul qu'il y a eu formation d'éléments histologiques nouveaux.

Ainsi, à côté de ce S.R.E. qui a une localisation topographique bien définie par ceux qui l'ont décrit, il y a une fraction de ce système qui est mobile et qui, en remplissant la même fonction que le

tissu auquel il appartient, joue un rôle actif de suppléance. Cet argument se dresse contre la possibilité de tout blocage.

Pour expliquer ce phénomène, on a émis l'hypothèse que la substance colloïdale injectée devait exciter le S.R.E. et, par là même, on laissait supposer que les variations de ce système correspondaient au mode d'administration de la substance bloquante.

Des examens histologiques pratiqués après des doses différentes de colloïdes et à des intervalles de temps différents, ont voulu apporter la preuve des modifications cellulaires plus ou moins importantes qui suivaient les injections effectuées.

Mais comme le pense DIERYCK il n'est nullement certain que l'activité des cellules réticulaires soit inversement proportionnelle à leur surcharge.

On a réalisé alors l'épreuve de contre blocage dont la méthode consiste à injecter une deuxième substance pouvant être différenciée de la première, et à se rendre compte si l'intensité de sa fixation peut éliminer l'existence d'un blocage complet. Il faut cependant reconnaître que ce test ne permet qu'une évaluation grossière de l'état fonctionnel du S.R.E.

En effet, le Thorotrast, par suite de son faible pouvoir toxique, permettant d'accumuler des doses massives dans l'appareil réticulaire, de sa longue persistance dans les cellules, se présentait comme devant être un des meilleurs agents de blocage et un des meilleurs tests d'expérimentation. Le fait n'a pas été vérifié.

RADT, KADRŇKA, HELD et MESS se servirent du thorotrast pour étudier le blocage, du S.R.E. et en

même temps pour connaître son comportement dans l'organisme. Ils aboutirent tous aux mêmes conclusions.

KADRNKA essaie de bloquer le S.R.E. d'une lapine enceinte. Il injecte dans la veine marginale de l'oreille et sans anesthésie générale d'abord de l'encre de Chine, puis du Thorotrast et il constate que l'injection préalable d'encre de Chine n'a pas bloqué les cellules réticulaires. Celles-ci contiennent en effet, à côté des granulations de charbon, des granulations dues au dépôt de Thorium.

HELD et MESS pensent que le Thorotrast est moins approprié pour l'inhibition de ce système que les substances diffusibles avec lesquelles on a essayé en vain de les mettre hors de fonction.

RANDERATH, SCHLESINGER admettent que le Thorium ne diminue pas le pouvoir de fixation du S.R.E.

HELD et MESS le confirment dans leurs expériences à l'aide du rouge congo. Cependant, ils ont constaté que le jour après la première injection de Thorotrast, le taux de rouge congo qui était à 70 % la veille dans le sang, se trouvait à 40 % le lendemain. Par conséquent, la différence de pourcentage du taux de rouge congo dans le sang montre que l'accumulation de ce produit avait augmenté d'une façon considérable dans les éléments réticulaires. HELD et MESS concluent qu'il s'agit là peut-être d'un état d'irritation du S.R.E.

Ces différentes tentatives de blocage et les diverses interprétations que les auteurs ont bien voulu leur donner n'ont pas en réalité la valeur d'une expérimentation définitive et basale.

Elles sont en effet entachées de causes d'erreurs

qui ne permettent pas d'évaluer les modifications de ce système, produites expérimentalement.

Avec MM. HUGUENIN, Guy ALBOT, PORRIN, nous avons repris toutes ces expériences en tenant compte du travail fondamental de DIERYCK « Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du S.R.E. ». C'est en nous basant sur les données précises qui se dégagent de ce travail que nous avons essayé de conduire notre expérimentation et d'en interpréter les résultats.

Les recherches de DIERYCK ont eu pour base les travaux d'ADLER et REIMANN qui se sont attachés, suivant une technique particulière pour explorer le S.R.E., à suivre la disparition d'une solution de rouge congo dans le sang.

Son faible pouvoir de diffusion, son inocuité absolue, son avantage d'être en solution aqueuse une substance colloïdale et de posséder des micelles à charge électrique négative, fait de ce colorant une des substances que le S.R.E. concentre le mieux sous forme granulaire.

DIERYCK, en reprenant le travail d'ADLER et REIMANN pour en approfondir les bases expérimentales, a étudié dans un chapitre spécial l'effet des diverses substances modificatrices du S.R.E. Il apporte aux notions un peu vagues que l'on avait, une série d'expériences dont les résultats ont permis une interprétation très précise du comportement de ce tissu dans l'organisme.

Parmi les substances qu'il a couramment employées pour modifier expérimentalement le S.R.E. vis-à-vis de la fixation du rouge congo, il s'est servi de l'encre de Chine, du saccharate de fer et du col-largol.

Les observations relatives au blocage des éléments réticulaires concluent :

1° Qu'en règle générale, de faibles doses ont un effet stimulant sur la disparition du colorant (R.C.) et les fortes un effet inhibiteur, et que ce qu'on appelle vrai blocage n'est en réalité qu'une inhibition. Ces observations montrent donc qu'il y a des doses excitantes et d'autres bloquantes.

2° Que les petites doses stimulantes réinjectées tous les jours produisent un effet opposé. Mais si cette dose stimulante est réinjectée à huit jours d'intervalle, elle conserve toujours son effet stimulant.

3° Que les prétendus blocages sont toujours transitoires et qu'à ce blocage succède une période après laquelle le S.R.E. redevient normal ou exagéré. Il est donc important de savoir à quelle période on pratique les injections.

En étudiant d'autre part les variations physiologiques de la vitesse de disparition du colorant, DIERYCK s'est rendu compte que la gestation est capable de faire subir au quotient des oscillations importantes et qu'après une première période de retard, il y a augmentation réelle du quotient d'élimination du rouge congo qui disparaît progressivement, après la mise à bas.

Ainsi amenés à concevoir l'importance de tous ces facteurs dans l'étude expérimentale des substances bloquantes du S.R.E., nous avons repris la question avec le Thorotrast pour étudier les modifications fonctionnelles produites dans ce système par les injections effectuées pour essayer de préciser la dose à laquelle il possède un pouvoir stimu-

lant ou inhibiteur pour réaliser en un mot la pharmacologie du produit qui fait l'objet de notre travail.

Nous avons commencé avec MM. HUGUENIN et ALBOT une série d'expériences sur les conséquences physio-pathologiques de la fixation du Thorotrast au niveau du système réticulaire.

Ces expériences sont assez délicates car on se heurte à une série de causes d'erreurs. Celles-ci sont dues entre autre à ce que l'on essaie de mesurer la perméabilité du système réticulaire au moyen du rouge congo et que l'hémolyse possible trouble les constatations colorimétriques. D'autre part, les troubles de la retractilité du caillot dans des tubes à hémolyse de faibles diamètres constituent un autre inconvénient qui empêche souvent de mener à bien certaines expériences.

Nous avons employé la technique de DIERYCK et sur ses conseils, nous l'avons modifiée légèrement : pour éviter l'hémolyse, nous ajoutons 1/3 d'une solution d'oxalate de potasse à 2 %. Cette manière de faire nous a permis de supprimer toute hémolyse et d'éviter les incidents dus à l'irretractilité du caillot. Par contre, on constate dans un certain nombre de nos expériences que la dilution du sérum au 1/3 diminue l'intensité de coloration de telle façon que l'appréciation des teintes devient sujette à quelques erreurs.

Nous avons pallié à cet inconvénient en augmentant la dose de rouge Congo ; pour un lapin de 2 kg. : 3 cc. au lieu de 2 cc. (se rapporter à nos expériences).

Cependant, les expériences faites avec 2 cc de rouge congo, bien que moins précises, gardent peut-

être une certaine valeur puisque tous les chiffres ont été obtenus dans les mêmes conditions et que, de jour en jour, nous avons vu ces chiffres se modifier. Dans l'ensemble, et si nous ne tenons nul compte des premières expériences entachées d'erreurs possibles, il apparaît que la dose de Thorotrast injectée détermine des modifications très différentes sur la perméabilité du système réticulaire.

Les grosses doses déterminent un certain blocage et les doses faibles une certaine excitation.

Mais les choses sont plus complexes encore car il paraît certain que la perméabilité est variable selon les animaux, les chiffres initiaux n'étant pas les mêmes. Par ailleurs, une même dose peut agir dans des sens opposés sur des animaux différents.

Ces variations d'un animal à l'autre tiennent peut-être à un état constitutionnel ou dépendent peut-être aussi des perturbations physio-pathologiques qu'il serait intéressant de mettre en évidence.

En tous cas, dans l'ensemble il paraît bien que le Thorotrast est plus excitant que bloquant.

C'est ainsi que pour un lapin de 2 kg., 10 cc. de Thorotrast déterminent une excitation souvent très importante (voir nos expériences) ou quelquefois on a un blocage mais à peine marqué.

Avec une dose moindre, 5 cc., on obtient encore plus sûrement une excitation tout à fait identique.

Avec une dose beaucoup plus élevée par contre 15 à 20 cc) nous avons obtenu des blocages à des degrés divers mais jamais très importants.

Cependant, sur le nombre assez considérable d'expériences que nous avons faites, celles dont nous pouvons tenir compte sont encore trop rares pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives et sûres. Nous nous proposons de poursuivre de nouvelles recherches en ce sens.

Une autre expérience que nous avons entreprise avec MM. HUGUENIN et NEMOURS Auguste tend à montrer aussi que la dose de 10 cc. de Thorotrast n'est nullement bloquante.

Si en effet on injecte au lapin un quart d'heure après l'injection de 10 cc. de Thorotrast, alors que l'ombre du foie et de la rate se dessine déjà, la quantité de Tétraiode nécessaire pour opacifier la vésicule, celle-ci s'injecte normalement comme chez un animal témoin.

A l'inverse, nous avons cherché si l'injection préalable de rouge congo modifiait la fixation du très lent. Seulement, comme cette faible dose de Thorotrast dans ses localisations habituelles.

Lorsque l'on emploie une dose très faible de Thorotrast (par exemple 2 cc.), dose choisie parce que analogue à la quantité de rouge congo injectée, le Thorotrast se fixe quand même, mais en un temps très lent. Seulement, comme cette faible dose de Thorotrast ne détermine une opacité du foie et de la rate qu'au bout de plusieurs heures, même lorsqu'on l'injecte sans rouge congo préalablement, il est difficile d'apprécier une modification quelconque.

Ce qu'il faut seulement retenir, c'est que l'injection du rouge congo n'a pas empêché la fixation du Thorotrast.

Si l'on emploie une dose de Thorotrast plus élevée et nettement supérieure à la dose de rouge congo, l'opacité du foie et de la rate est très intense au bout de deux heures. L'appréciation d'un retard dans la fixation ne nous paraît pas encore très précise et nantis de ces données préliminaires, nous nous proposons d'élever maintenant la dose de

rouge congo. C'est ainsi seulement que l'on pourra mieux apprécier des modifications éventuelles puisque l'on pourra employer une dose de thorotrast suffisante, capable de déterminer en un laps de temps assez court l'opacité spléno-hépatique.

En conclusion, la fixation rapide (comme le montrent les clichés radiologiques) et certaine (comme le montrent les coupes histologiques) du Bioxyde de thorium sur les cellules réticulaires du foie et de la rate, ne paraît pas du tout bloquer le système réticulaire lorsqu'on l'emploie à une dose assez élevée, certes, pour un lapin de 2 kg., mais tout de même encore éloignée des doses massives.

Dans l'étude de l'élimination du rouge congo, on pourrait être tenté d'interpréter ces faits d'observation en admettant que le thorium se fixe surtout au niveau du foie et de la rate et que c'est une autre portion du système réticulaire qui entre en jeu à ce moment et se trouve même anormalement excitée. Mais l'expérience poursuivie avec le tétra-iode montre bien au contraire que c'est le système réticulaire du foie qui intervient, comme d'ailleurs les expériences classiques l'avaient déjà montré.

Pour arriver à serrer de plus près cette grave question du comportement du thorium vis-à-vis du système R.E., on a essayé chez l'animal d'apprécier la toxicité de ce colloïde au moment même où l'organisme en état d'infection devait faire appel à toutes ses réserves de défense les plus puissantes. Il était ainsi facile de savoir si le Thorotrast inhiberait ou exalterait ces moyens de protection dont le siège le plus important se trouve au niveau des éléments réticulaires.

HELD inocule des souris blanches de même poids

subissant la même alimentation, avec des cultures de pneumocoques dont il avait préalablement mesuré la virulence et qui, à doses égales, étaient mortelles pour des sujets qui en avaient reçu dans le péritoine. Un lot de souris sert de témoin, l'autre lot reçoit du Thorotrast avant l'inoculation pneumococcique dans la veine caudale, à un taux de 2 à 5 fois plus élevé que chez l'homme (injection de 0,05 pour des souris pesant 20 grs, le taux employé chez l'homme étant de 1 gr. par kg.).

Il constate que l'infection pneumococcique se localise au niveau du péritoine. Au bout de trois jours, avaient survécu à l'infection, un sujet Thorotrasté et un sujet de contrôle. Il en conclut qu'après le Thorotrast une infection ne se développe pas plus mal.

Il y aurait là une sorte de stimulation du S.R.E. qui, par hyperplasie ou par formation d'éléments histologiques nouveaux, concourrait à la protection de l'organisme.

HELD et MESS ont établi les rapports qui existent entre l'histologie et la sérologie dans la défense et la lutte contre l'infection.

Ils ont essayé de trouver le siège des anticorps que les injections d'antigènes faisaient apparaître dans le sérum.

PFEIFFER et MARX ont démontré l'existence des anticorps cholériques dans les différents organes des animaux. La rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques se sont montrés particulièrement riches en anticorps.

WASSERMANN et CITRON ont apporté la preuve de l'existence de substances de protection antityphiques au niveau des mêmes organes, au niveau de la plèvre, du péritoine et du tissu conjonctif.

RUMMER a mis en évidence des anticorps dans le cul de sac conjonctival de l'œil.

Il est donc vraisemblable, d'après ces constatations expérimentales, que le mésenchyme participe à la formation d'anticorps comme il participe à la fixation d'un colorant vital ou d'une substance colloïdale

La lutte humorale et cellulaire sont donc parallèles contre l'infection et si le mésenchyme fabrique des anticorps, il est permis, d'après HELD, de considérer que le Thorotrast n'exerce pas d'influence essentiellement néfaste sur l'infection, puisque, se localisant presque exclusivement à des doses utiles au niveau des organes les plus riches en cellules réticulo-endothéliales (foie et rate), il laisse une large partie du tissu mésenchymateux lutter pour la défense de l'organisme.

Il est cependant très difficile de conclure d'une façon aussi affirmative, car le rôle du Thorotrast dans les infections n'est pas aussi simple qu'on peut le penser. Ce problème se complique en raison même des différentes critiques qui peuvent s'adresser aux travaux de HELD et MESS.

Dans leurs expériences sur l'animal, ils réalisent une infection pneumococcique localisée au niveau de la séreuse péritonéale. Or, on ne peut pas s'étonner que le S.R.E. général n'influe pas sur cette infection.

D'autre part, si HELD admet que les éléments de ce système ont été excités, il n'apporte aucune preuve de contrôle biologique qu'il eut été facile d'établir à l'aide du rouge Congo.

Si, en outre, nous rappelons ce que nous avons observé sur l'inhibition transitoire du S.R.E. que

détermine le Thorotrast, on voit qu'il est impossible en conséquence de maintenir expérimentalement le blocage de ce système pendant un temps suffisamment long pour pouvoir apprécier son effet sur une infection dans une expérience facilement lisible. Si, dans les expériences de HELD, le Thorotrast n'a pas déterminé une aggravation de l'infection, on doit quand même, en raison des différents facteurs qu'il reste à préciser, adopter une certaine réserve dans l'emploi du bioxyde de thorium.

RETENTISSEMENT SUR LES AUTRES ORGANES

1° ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES

La fixation et la stagnation du Thorotrast sur les éléments du S.R.E. n'entraînent-elles pas des modifications importantes au niveau des parenchymes environnants.

L'examen histologique a décelé en dehors des cellules réticulaires, des particules de métal dans les cellules hépatiques ; les cellules de la pulpe splénique et des corpuscules de MALPIGHI.

La fragilité de ces éléments peut faire soupçonner qu'il entraînera manifestement des lésions plus ou moins importantes suivant les doses, s'il dépasse les frontières habituelles de sa fixation.

ANDERS et LEITNER pensent que l'accumulation du

Thorotrast dans les cellules crée un déplacement du noyau qui n'est pas sans inconvénient. Avec des doses fortes ils ont constaté au niveau du foie des lésions parenchymateuses avec atrophie brune, cirrhose vraie et prolifération périportale avec apparition de pigments d'usure comme la lipofuschine.

LAMBIN constate après injection d'une dose massive (40 cc. par kg.) répartie en 20 injections sur une période de deux mois, des lésions remarquables du foie où les cellules parenchymateuses n'existaient plus que sous forme de quelques travées minces et irrégulières noyées dans une large nappe de tissus fibreux.

HUGUENIN, NEMOURS et Guy ALBOT sont arrivés à déterminer des hépatites diffuses pour l'étude des différents stades de la cirrhose expérimentale.

Suivant la dose injectée et le nombre des injections, ils ont obtenu tous les intermédiaires, entre les hépatites aiguës et chroniques dont la différence fondamentale n'existe que dans une question de degrés.

Avec des doses massives et uniques de Thorotrast mortelles pour l'animal (9, 10, 15, 22 cc.) ils ont montré que les altérations hépatiques étaient d'autant plus prononcées que la dose injectée était plus forte.

Suivant le nombre de centimètres cubes de Thorotrast injecté ils obtiennent une atrophie plus ou moins intense des travées hépatiques avec pycnose nucléaire plus ou moins prononcée et réaction du S.RE. d'intensité variable.

Avec des injections multiples, ils observent une clarification considérable et une quantité de cellules en dégénérescence homogène atrophique avec

pyncnose des noyaux en bordure des espaces portes qui donnent aux coupes l'aspect d'une cirrhose insulaire au début. Là encore ils notent toute une série de lésions intermédiaires suivant que les injections ont été plus souvent répétées.

Cependant, avec des doses modérées, utiles en radiologie et qui en l'occurrence nous intéressent, ils ont déterminé une hépatite très évidente au début qui s'estompe lentement, indiquant que l'action du thorotrast ne crée pas de lésions progressives.

Ils injectent en effet chez des lapins une dose modérée de Thorotrast — 1 gr. à 2 gr. par kg. — et ils les sacrifient à 29 jours, un mois, 4 mois et 9 mois d'intervalle.

Dans tous les cas, ils observèrent une clarification cellulaire hépatique généralisée avec margination du chondriome. Le thorotrast apparaissait sous forme d'une substance granuleuse bleue sur les Trichromes de Masson, semblant occuper les volumineuses cellules de Kupffer siégeant dans les sinusoides du foie.

Le Thorotrast se localise le plus souvent à la partie moyenne du lobule hépatique quelquefois au centre. On peut en rencontrer en bordure des espaces portes et même à l'intérieur de ces espaces.

Dans le premier mois qui suit l'injection, il apparaît des cellules hépatiques saines en bordure des espaces portes qui marquent la réaction hyperplasique compensatrice paraportale.

Sur des lapins sacrifiés neuf mois après, l'hépatite est moins intense, mais ils signalent que l'action nocive du thorotrast entretient le parenchyme dans un état de réaction diffuse généralisée légère,

qui cadre bien avec ce que l'on sait des opacifications radiologiques persistantes du foie et de la rate.

A l'appui de l'histologie, ils apportent des arguments biologiques basés sur la recherche de la fonction glycopexique du foie à l'aide de l'épreuve de la galactosurie provoquée.

Chez un lapin qui a reçu 5 cc. de Thorotrast, cette épreuve a fourni, un mois après, un chiffre de concentration anormale (2 0/00) alors que la même épreuve faite 4 mois après chez un lapin ayant reçu la même dose donne une concentration normale de 1 0/00.

Deux biopsies différents pratiquées immédiatement chez ces animaux après ces tests fonctionnels ont bien prouvé que ces résultats biologiques étaient en rapport avec les lésions histologiques. Chez le premier lapin il y avait une hépatite intense, chez le deuxième lapin une hépatite résiduelle discrète.

Ces résultats ne sont valables que chez les animaux à foie intact, car les altérations hépatiques antérieures déterminent, même avec des injections modérées (5 cc.) la mort dans un délai rapide, et contre-indiquent par conséquent l'emploi du Thorium. Ce qu'on a observé au niveau du foie se répète au niveau de la rate qui réagit aux injections du Thorotrast suivant la dose employée.

Il semble cependant que le processus de fixation du thorium est plus actif au niveau de la rate. A la troisième heure, en effet, la rate est opacifiée et elle atteint son maximum de visibilité à la huitième heure, alors que le foie n'atteint son optimum qu'à la 24^e heure.

L'emploi de doses faibles localise le Thorotrast sur les éléments réticulaires et au fur et à mesure que ces doses croissent elles provoquent la hyalinisation des cellules réticulaires et font disparaître les éléments de la pulpe splénique.

Au niveau de la moelle, le Thorotrast se dépose sous forme de fines granulations régringentes dans les cellules réticulaires qui finissent par se grouper en amas sphériques. En employant des doses usuelles, le tissu hématopoïétique est peu influencé. Ce n'est qu'à partir de 50 cc par kg que l'on voit apparaître des réactions mégacaryocytaires et, comme le le montre LAMBIN, des doses élevées peuvent déterminer le remplacement du tissu myeloïde par des syncytiums bourrés de Thorotrast et par du tissu fibreux.

L'altération de la moelle osseuse doit trouver son reflet dans les modifications de la formule sanguine.

2° ARGUMENTS BIOLOGIQUES

L'emploi du Thorium en clinique humaine ayant fait signaler, comme nous le verrons par la suite, l'apparition de phénomènes hémorragiques discrets, incita LAMBIN et GÉRARD à étudier la formule sanguine dans ses variations quantitatives et qualitatives pour déceler l'intensité plus ou moins grande des altérations médulaires suivant les modifications hématologiques.

En étudiant les globules rouges, ils montrent que la dose de 5 cc. est anémisante et que celle de 1 cc. peut, sans entraîner d'anémie, créer une réaction érythroblastique discrète, réaction dont l'intensité croît avec la dose injectée. Néanmoins, ils apportent la preuve qu'une dose massive de Thorotrast, qui a produit une anémie notable, est suivie d'une prompte régénération marquée au début par une crise réticulocytaire. Les variations des globules blancs obéissent au Thorotrast comme à l'injection d'autres substances colloïdales. A une phase de leucopénie fait suite une phase de leucocytose avec polynucléose.

Leurs recherches ont porté aussi sur la plaquetose sanguine et ils ont vu que les doses variant entre 0,05 et 5 cc. déterminaient une phase de Thrombopénie semblable à la thrombopénie de choc qui s'atténuait dans un temps plus ou moins rapide -- très rapide pour 0,05, à la 30^e minute pour 1 cc., deux jours après pour 2 cc. — suivant les injections.

Ils ont constaté cependant que seules des doses

très importantes — 5 cc. — étaient susceptibles de produire des troubles du temps de saignement et de coagulation. Ils signalèrent le danger des réinjections chez des sujets ayant déjà reçu du Thorotrast. La réinjection de Thorium chez des animaux, effectuée au moment où la thrombopénie causée par la première injection a entièrement disparu, donne un résultat semblable à ceux observés et quelquefois même il semble que la régénération des plaquettes se fait plus rapidement.

Toutefois, si la réinjection est faite alors qu'il existe un certain degré de thrombopénie, on s'expose en créant une hypoplaquettose plus accentuée, non seulement à augmenter le temps de saignement et de coagulation pouvant déterminer des accidents hémorragiques graves, mais encore à risquer de voir apparaître après cette thrombopénie initiale, une thrombocytose secondaire tardive qui expliquerait la possibilité des accidents de thromboses signalés par BUNGELER et KRAUTWIG après injection de thorotrast.

En évaluant ainsi les avantages et les inconvénients de cette méthode d'exploration radiologique, on est arrivé, en l'employant d'abord chez l'animal, à se rendre compte de l'intérêt qu'elle présentait dans le domaine de l'expérimentation physiologique et physiopathologique.

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES

HUGUENIN et NEMOURS ont repris, chez l'animal, à l'aide du Thorotrast, l'étude de la splénocontraction après injection sous-cutannée d'adrénaline. Ils essayèrent de retrouver les variations morphologiques de la rate signalées par NAGELI et SCANZONI. Ils

n'ont pas noté de modifications sensibles après injection de 1/2 cc. de la solution au 1 0/00. Ils remarquèrent seulement une variation de la situation de la rate dont l'extrémité libre se relève parfois. Ils pensent que ce sont ces modifications qui ont pu faire croire aux auteurs que la rate subissait une augmentation ou une diminution de volume.

Par cette méthode, BAUMANN et SCHILLING ont affirmé cependant que la rate se contracte après injection d'adrénaline et que son volume diminue de 33 %.

Ils remplacent l'adrénaline par l'éphédraline et ils constatent que la rate diminuant de volume comme avec l'adrénaline, dépasse, au bout d'une heure son volume primitif de 50 %.

L'épreuve de l'hépatosplénique contraction retrouvera son intérêt surtout en médecine humaine où elle constitue un complément précieux dans l'appréciation des fonctions de contractilité et d'élasticité de l'éponge hépatique et splénique.

L'emploi du thorium a permis en outre de procéder à des recherches physiologiques consacrées par EHRAHRT. Elles prendraient en séméiologie obstétricale, si elles étaient applicables sans danger pour la mère et l'enfant, un réel intérêt.

Il injecte à des souris enceintes des petites quantités de thorium variant de 0,03 à 0,06 cc. ; le placenta est visible aux rayons X et il arrive à dénombrer exactement les fœtus existants. Il signale toutefois que le placenta forme une véritable barrière infranchissable pour le colloïde puisqu'il n'a pu arriver à mettre en évidence la rate et le foie des fœtus.

DONNÉES PATHOLOGIQUES

Dans le domaine de la pathologie, cette méthode a l'avantage de fournir non seulement des renseignements sur la forme, la limite, la situation des organes explorés, mais encore de préciser quelle est la participation des organes voisins (affections pancréatiques, abcès sous-phréniques) dans les différents processus pathologiques.

L'accumulation du thorium dans la rate et dans le foie se faisant d'une façon diffuse doit donner une image radiologique uniforme. Si, au contraire il s'agglomère en îlots plus ou moins disséminés, c'est l'indication d'un trouble tissulaire, d'une destruction de l'élément cellulaire qui ne possède plus la faculté d'accumuler le Thorium.

WEISERS apporte à ce sujet un exemple intéressant. Chez un lapin, la présence de plages blanches dans le foie et dans la rate correspondait à des kystes de coccidioses.

Ainsi, les irrégularités dans la répartition du thorium peuvent faire soupçonner une affection localisée du foie ou de la rate.

D'autre part, une insuffisance générale d'opacification peut mettre sur la voie d'un processus pathologique diffus.

Les observations faites chez l'homme montreront que lorsque ces organographies deviendront d'un usage plus courant, quand on connaîtra mieux les indications et la posologie du Thorotrast, on obtiendra des renseignements anatomiques fonctionnels et pathologiques d'une réelle valeur.

Ainsi, de toute cette expérimentation chez l'animal, il ressort que le Thorotrast peut, en étant manié avec prudence et dans des conditions déterminées (suivant la technique de KADRŇKA) représenter un moyen d'investigation radiologique utile.

Transporté dans le domaine de la clinique, il permettrait d'ouvrir des horizons nouveaux sur l'exploration par les R. X. de la rate et du foie, d'apprécier leur morphologie, l'état de leur parenchyme, de dépister des lésions précoces, en un mot il armerait le clinicien d'un procédé précieux pour la recherche d'un diagnostic toujours difficile quand il s'agit d'interpréter une radiographie de l'abdomen.

ÉTUDE CHEZ L'HOMME

L'ensemble des constatations expérimentales faites chez l'animal a permis d'utiliser cette méthode chez l'homme.

Son application à la clinique a été réalisée avec succès par de nombreux auteurs.

Déjà OKA, en expérimentant le Thordiol, avait réussi à obtenir chez six hommes des lienographies, et avec une dose plus forte une certaine opacité du foie.

L'impureté de la substance avait déterminé des phénomènes d'intolérance graves qui l'avaient fait abandonner.

L'apparition de la nouvelle substance colloïdale, connue sous le nom de Thorotrast (1073 à Heyden) et les résultats qu'elle a donnés ont encouragé son emploi en médecine humaine.

C'est KADRŇKA qui s'est fait le promoteur de sa vulgarisation chez l'homme.

Nous étudierons successivement dans ce chapitre :

a) La technique de l'injection et de la radiographie.

b) Les accidents consécutifs immédiats et tardifs.

c) Les contre-indications qui en découlent.

d) L'évolution dans l'organisme humain du Thorotrast injecté.

e) Et enfin les résultats obtenus (résultats théoriques et pratiques).

A — TECHNIQUE DE L'INJECTION

KADRŇKA préconise l'injection du thorium par voie intra-veineuse en 4 à 6 fois — 0,80 à 1 gr. de

Thorotrast par kg dans la règle en six jours. — Il est recommandé de ne pas dépasser 0,10 par kg avec la première injection. Puis la dose sera augmentée progressivement suivant la tolérance du sujet.

La progression est schématisée de la façon suivante : 0,10 - 0,20 - 0,30 - 0,40 par kg. Les dernières injections sont pratiquées tous les deux jours. Dans les cas d'hypersensibilité, la dose sera fractionnée et la progression plus lente.

KADRNKA conseille en outre de diluer le Thorotrast dans au moins neuf fois son volume de sérum glucosé à 5 % stérilisé et chaud, et de l'injecter très lentement.

Cependant, en raisons des accidents d'intolérance (vomissements, fièvre, hémoptysies) survenus chez plusieurs sujets, il modifie sa méthode en recommandant des doses moins importantes.

Il ne dépasse plus 0,75 par kg. pour la dose totale et 0,30 pour la dose fractionnée. Il conseille en outre de ne pas dépasser 0,10 par kg. et, selon la tolérance du sujet, d'augmenter à intervalles de un à deux jours, d'une manière progressive les doses fractionnées 0,10 ou 0,05 par kg, sans dépasser 0,30.

Si l'injection est mal tolérée, il faut revenir à la dose précédente bien supportée, ou rester à la même dose en raison des phénomènes d'accoutumance qui se produisent.

Dans les cas cependant où la technique usuelle serait en défaut, on se contentera de n'injecter qu'une partie de la dose totale convenue.

TECHNIQUE RADIOLOGIQUE

La technique employée par KADRŇKA est la suivante : 24 heures s'étant écoulées après la dernière injection, on procède à l'examen radiologique, l'intestin ayant été préalablement vidé par lavement évacuateur.

On pratique d'abord une radiographie de la partie supérieure de l'abdomen pour avoir une vue d'ensemble sur le foie et la rate.

Le sujet est en decubitus ventral, l'incidence du rayonnement forme avec l'axe du corps un angle aigu de 60-70° ouvert du côté caudal, de telle sorte que le rayonnement tombe perpendiculairement au plan dans lequel repose le foie. Ce plan est incliné d'arrière en avant, de haut en bas et l'image obtenue représente le foie dans sa plus grande surface.

Pour la rate, il est préférable d'employer une incidence ventro-dorsale, oblique de droite à gauche et inclinée de bas en haut, le sujet étant couché.

B. — ACCIDENTS

a) *Immédiats* :

L'introduction du Thorotrast dans la circulation sanguine a souvent déterminé des phénomènes de *schock* comparables à ceux obtenus avec d'autres substances colloïdales ou protéiniques.

Ce sont des phénomènes transitoires et de courte durée — vomissements, céphalée, élévation de température, courbatures — mais quelques fois violents, comme l'a observé KADRŇKA.

RADT n'a pas signalé d'accidents immédiats. Pour lui, ils se produiraient 4 heures après l'injection.

STEVVART, EINHORN, ILLICK ont noté dans la plupart des cas une forte élévation passagère de température.

BAUKE a constaté l'apparition d'urticaire à grosses papules, compliquées d'oedème de la glotte.

BEUTEL a vu se produire après injection de thorium, des frissons, des vertiges, de la diarrhée.

Il y a en effet toute une catégorie de sujets qui présentent vis-à-vis de la substance injectée une hypersensibilité très grande et, comme le mentionne KADRŃKA, tous ceux qui possèdent une insuffisance glandulaire, une déviation du tonus nerveux sympathique ont tendance à faire plus facilement des accidents d'intolérance comme ils le feraient d'ailleurs avec n'importe quel corps protéinique.

Il s'agit alors de tâter lentement, par doses fractionnées et progressives, la susceptibilité individuelle de chacun et de réaliser une espèce d'accoutumance comme l'on procède dans l'emploi des méthodes désensibilisatrices. On arrive ainsi à administrer des quantités de substance qui seraient sans cela très mal tolérées.

Mais la technique de KADRŃKA (doses fractionnées, sérum glucosé pour diluer le colloïde et empêcher la floculation) a permis d'éviter tous ces phénomènes.

b) *Mort :*

HELD et MESS ont observé deux cas de mort par infection (broncho-pneumonie et cholangite) chez des cirrhotiques thorotrastés.

Il est difficile de conclure dans ce cas à l'action

du produit sur l'issue fatale de ces malades en raison de leur déficience glandulaire préexistante.

BUNGLER et KRAUTWIG citent l'observation d'une femme de 57 ans qui présentait de la fièvre et une splénomégalie d'étiologie indéterminée. Deux injections de thorotrast chez elle déterminèrent une grosse température, de vives douleurs abdominales suivies de collapsus et de mort.

c) Tardifs :

On ne possède pas de recul suffisant pour pouvoir apprécier les effets tardifs de la substance dans le foie ou dans la rate.

Néanmoins, cela pose un double problème : Le Thorium est-il un produit toxique en lui-même ou bien est-il nocif seulement pour certains organismes ?

Le Thorotrast ne séjourne pas longtemps dans la circulation sanguine, étant rapidement capté par les cellules du S.R.E. Nous savons ce qu'il faut penser du rôle « bloquant » de cette substance vis-à-vis de ce système ; sa localisation sur les éléments réticulaires est difficilement interprétable dans un sens ou dans un autre quand on l'emploie à des doses utiles petites et fractionnées.

Certains auteurs comme FIRKE, pensent qu'il y a stimulation de ce système, donc exaltation des moyens de défense de l'économie. Son emploi ne déterminerait pas, par conséquent, une influence fâcheuse sur l'état de résistance de l'organisme.

RADT rapporte en effet que des sujets qu'il a injectés sont encore vivants, malgré les infections qu'ils ont eues (grippe) et même après intervention chirurgicale (laparotomie).

La quantité de thorium injectée dans un organisme en moyenne 80 ctgr. par kg., ce qui représente pour un sujet de 60 kgs 48 grs ne contient que 10 gr. 5 de thorium métal, dose comparable à celle des métaux lourds (Hg Bi) qu'on utilise au cours d'un traitement anti-spécifique par exemple.

La radio-activité de ce métal a été, en outre, discutée : WEISER admet qu'elle est très faible ; STEWART, ILLICK et EINHORN (obs. n°3) ont réussi à influencer une plaque photographique en appliquant sur elle un fragment de rate thorotrastée qui n'était cependant pas visible à la radio.

KADRKA, BAUMANN et SCHILLING n'ont pas observé cette radio-activité, et ils la jugent pratiquement négligeable. Avec $3,60 \times 10 = 10$ milligrs de radium élément, BAUMANN et SCHILLING ont réussi à impressionner une plaque photographique alors que le thorium n'a aucun effet.

Pour résoudre ce grave problème de la toxicité du Thorotrast, on s'est servi d'épreuves fonctionnelles. POPPER et SCHOLL ont eu recours à l'indice de MILLON (détermination quantitative de la fraction de phénol urinaire insoluble dans l'éther).

En cas de lésion hépatique, cet indice augmente et ils rapportent l'observation d'un malade dont l'indice était normal le 5^e et le 8^e jour après l'injection, et qui s'éleva le 10^e jour à 40°2 et le 12^e à 39°3, sans que l'état du sujet soit cependant modifié.

Nous avons eu recours, chez nos malades thorotrastés à l'épreuve de la galactorusie provoquée, préconisée d'abord par BAUER et reprise par MM. CHIRAY et THIÉBAUT (pour la technique détaillée, consulter : Exploration fonctionnelle du foie dans les ictères. Thèse de F. Thiébaut, Paris, 1931).

glycopexique du foie et elle a pris une place importante dans l'étude de l'insuffisance hépatique.

Cette épreuve a pour but d'explorer la fonction

On s'est adressé au galactose en raison de la faible valeur du relai hépatique tissulaire et musculaire de ce sucre. Le glucose employé jusque là présentait des inconvénients que l'on a mieux évalués en connaissant ses destinées dans l'organisme.

Plusieurs obstacles (intestinal, hépatique, tissulaire, musculaire, rénal) rencontrés au cours de sa traversée dans l'économie ne sont pas négligeables dans l'interprétation de ce test. Souvent, en effet, un foie frappé d'insuffisance laissait échapper du sucre qui était retenu au passage par les tissus et cette fixation masquait l'insuffisance glycopexique du foie.

C'est pourquoi on s'est adressé au Galactose dont le passage dans l'organisme est tout différent de celui du glucose.

Le foie fixe moins bien le Galactose que le glucose et pour une même quantité de sucre ingérée, le foie laissera échapper dans le sang une plus grande quantité de galactose que de glucose.

Les tissus et les muscles fixant mal le galactose, une certaine quantité apparaîtra chez l'individu normal dans ses urines.

Par conséquent, en cas d'hépatite de quelque nature qu'elle soit, le foie qui, déjà à l'état normal ne pouvait pas fixer le galactose, le fixera encore moins bien quand il sera lésé. Ce galactose qu'un foie insuffisant laisse passer, que des tissus et des muscles à l'état normal ne fixent pas ou fixent mal, va s'éliminer par les reins.

A l'état normal, la concentration moyenne de

galactose dans l'urine n'atteint pas 5 pour 1.000. Les concentrations pathologiques peuvent s'inscrire entre 5 et 100 grs pour 1.000. Le sens décroissant ou croissant des concentrations d'une épreuve à l'autre, indique si l'évolution est favorable ou non et cela permet de poser un diagnostic et quelquefois une indication opératoire éventuelle.

Nous n'avons jamais observé chez nos malades, après thorotrast, une élévation appréciable du taux de concentration de galactose dans les urines (Observations I, II, III).

HELD et MESS se sont attachés à étudier l'action du l'horotrast sur la Bilirubine du sang et, il en résulte que la Bilirubine diminue : d'après eux il faut admettre que cette diminution est en rapport avec une modification du S. R. E. sans cependant qu'on puisse conclure s'il y a stimulation ou inhibition dans les fonctions de ce système en raison du rôle incertain qu'il joue dans l'excrétion ou la fabrication de ce pigment.

SANG. — OKA, avait déjà signalé les propriétés hémorragipares du thorium. KADRŇKA et RADT n'ont jamais observé de modifications de la formule sanguine en dehors des limites physiologiques. Après THOROTRAST, ils ont trouvé une leucocytose avec une augmentation passagère des mononucléaires, chute transitoire d'hémoglobine et d'érythrocytes comme il est coutume de constater après injection de colloïdes.

Nous connaissons l'opinion de LAMBIN et GÉRARD qui ont étudié expérimentalement les effets de ce produit sur la formule hématologique.

BEUTEL rapporte les accidents hémorragiques graves de la peau et des muqueuses survenus chez un

cirrhotique deux jours après l'injection : il fallut recourir à l'irradiation de la moëlle osseuse pour tarir ces hémorragies.

On a signalé en outre des thromboses veineuses déterminant la mort des sujets ayant déjà reçu du thorotrast, thromboses expliquées par la thrombocytose secondaire succédant à la thrombopénie initiale comme l'ont montré LAMBIN et GÉRARD dans leur expérimentation sur l'animal.

Enfin, les malades que nous avons thorotrastés dans le service de notre Maître, le Docteur BENHAMOU, ont eu leur sang examiné presque quotidiennement par Monsieur le Docteur NOUCHI.

Jamais ces examens n'ont montré d'altérations de la formule sanguine, ou de modifications du chiffre des plaquettes. (Obs. I, II, III, IV).

C — CONTRE-INDICATIONS

En règle générale, l'injection de thorotrast semble formellement contre indiquée dans les cas graves de transformations diffuses du parenchyme du foie et de la rate, les insuffisances rénales, les ictères, les états hémorragipares, les infections et chez les sujets pouvant présenter un déséquilibre humoral important.

Elle peut être dangereuse comme HELD et MESS l'ont signalé dans l'asthme bronchique. Après injection de 10 cc de thorotrast chez un asthmatique, ils constatent que l'état du malade empire un certain temps. Ils voient dans cet accident un rapport entre l'asthme allergique et le S. R. E.

L'apport quantitatif de la substance doit proba-

blement jouer un rôle important ; ainsi que les rapports qui existent entre les processus d'immunité et l'accumulation du thorium. Tant que ces rapports n'auront pas été élucidés, de grandes précautions sont à recommander en cas d'affections possibles.

Les contre-indications, sont en effet, loin d'avoir la même valeur. KADRŇKA, CARLOS, HENSER, HELD et MESS, ont obtenu des résultats satisfaisants chez des malades thorotrastés et une amélioration notable de l'état général.

Néanmoins, toutes les observations rapportées doivent inciter à la prudence.

ÉVOLUTION DANS L'ORGANISME HUMAIN DU THOROTRAST INJECTÉ

Les expériences chez l'animal ont montré que l'accumulation du thorium dans les éléments réticulaires du foie et de la rate dure longtemps et constitue la visibilité radiologique, systématique et persistante de ces deux organes. La raison de cette stagnation peut être liée soit à la nature du tissu intéressé, soit à des conditions physico-chimiques : l'avenir de cette stagnation n'est pas à négliger, elle entraîne des modifications de la texture du foie et de la rate.

Nous avons étudié en détail chez l'animal ces modifications au niveau des éléments où le thorium se localise et son retentissement sur le parenchyme

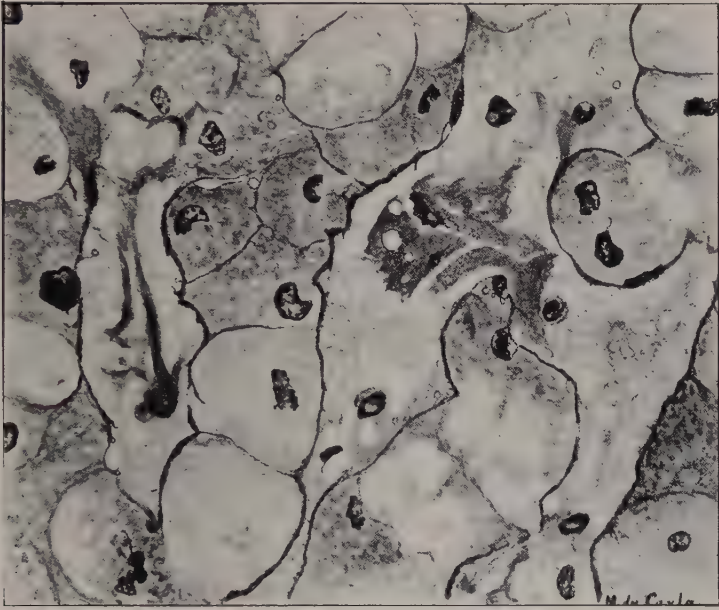


Fig. 1. — Le Thorotrast est figuré en blanc. (PLANCHE 2.)

environnant. Nous apportons nous-même chez l'homme une observation suffisamment démonstrative pour prouver les altérations parenchymateuses qui ne laissent aucun doute sur la nature toxique du produit.

Il s'agissait d'une femme de 40 ans, pesant 50 kgs (observation iv) et qui avait reçu 8 grs de thoro-trast sans jamais présenter d'incident. A la faveur d'une intervention abdominale (gastro-entérostomie, suivie de guérison) on pratiqua une biopsie du foie qui, interprétée par Monsieur le Docteur BENHAMOU, montra les cellules de KUPFFER bourrées de dioxyde de thorium, comme d'autant de grains de plomb et les cellules hépatiques avoisinantes présentaient un aspect nuageux sans nécrose. (Exploration fonctionnelle de la rate: Ed. BENHAMOU, MASSON et CIE, éditeurs, 1933).

Une deuxième lecture faite par Mr. Guy ALBOT après coloration au bleu. MASSON montra, comme on peut s'en rendre compte sur la coupe ci-contre que :

Le tissu de la capsule de GLISSON et des espaces PORTES est peu modifié dans sa densité. Les espaces de KIERMAN, sont tigrés de cellules histiocytaires volumineuses assez abondantes.

Le parenchyme hépatique lui-même a un aspect général, clair, sur lequel trancheront parfois des travées entières de cellules sombres. A un fort grossissement, on note de très nombreuses cellules clarifiées. Dans leur ensemble, les noyaux des cellules hépatiques ont un aspect très anormal, de forme irrégulière et chromatine très foncée qui vont parfois jusqu'à la pycnose nucléaire. Dans les sinusoides, on observe, en de multiples endroits de très volumineuses cellules de Kupffer au protoplasme dense,

aux limites imprécises qui contiennent des grains de calibre variable bleus au Masson qui semblent bien être du Thorotrast. On note également des amas de thorotrast dans certaines canalicules biliaires.

ANDERS et LEITNER ont constaté chez des individus thorotrastés une augmentation du volume de la rate qui acquiert une certaine fragilité particulièrement gênante quand on procède à une biopsie et à l'examen microscopique un flou dans la structure de la moëlle des os longs.

Ces altérations sont liées non seulement à la nature de la substance utilisée, mais encore à cette accumulation persistante due à une élimination lente. Celle-ci est vérifiée par des tests histologiques et radiologiques. Chez des sujets thorotrastés, on retrouve après de nombreux mois une opacité du foie et de la rate aux rayons X (au bout de sept mois, BEUTEL pratique un examen radiographique chez un individu thorotrasté sans remarquer de modifications importantes dans l'opacité de ses organes).

Différentes hypothèses ont été émises pour résoudre ce problème de l'élimination, nous les avons étudiées en détail chez l'animal.

LIEPERT en a recherché le mécanisme chez l'homme: sur des cadavres, il essaie de doser le thorotrast, il le retrouve au niveau du foie et de la rate mais, seulement à l'état de traces au niveau des reins, et rien au niveau de la peau.

Ses résultats sont les suivants : 4 jours après l'injection il retrouve 57 % de thorotrast, 2 jours après, 64 %, 60 jours après, 97 % dans une tumeur de la vésicule biliaire. Dans ses autres expériences, il note

surtout, une quantité considérable de thorium au niveau de la rate: il suppose qu'il y a transport du foie à la rate et la quantité de thorium retrouvée au niveau de la vésicule biliaire lui fait penser à la possibilité d'une élimination par les voies biliaires.

Ceci confirme ce que nous avons observé après lecture histologique d'une coupe d'un fragment de foie prélevé au cours d'une intervention abdominale chez une femme de 40 ans thorotrastée et où le thorium se retrouve dans les canaux biliaires.

A côté de cette voie, nous connaissons déjà l'existence d'une élimination par les poumons où l'on constate des cellules desquamées chargées de thorium.

Le rein jouerait le même rôle : KANDRNKA et ROSSIER, ont identifié du thorium dans les bassinets par des examens microscopiques dans un cas de néphrite chronique avec pyonephrose deux mois après l'injection.

RÉSULTATS

a) Résultats présentant un intérêt théorique. —

Par cette méthode, on a confirmé que le foie après injection d'adrenaline se rétractait chez l'homme normal.

En 1931 au Congrès de BADEN-BADEN, les Allemands en faisaient la preuve en ayant recours à

l'opacification du foie par le bioxyde de thorium, dont la propriété essentielle était de rendre le bord inférieur hépatique d'une visibilité parfaite. Ainsi, on pouvait très bien suivre ses mouvements dans la rétraction adrénalinique.

Mais déjà MM. BENHAMOU, JUDE et MARCHIONI, en étudiant l'épreuve de la splénorétraction, avaient remarqué que le foie semblait suivre la rate dans ses mouvements de contraction et décontraction. Ils publièrent (BENHAMOU, VIALET, et MARCHIONI), au Congrès de l'avancement des sciences, une série de travaux, où ils précisaient que le foie se rétractait après injection d'adrénaline chez un sujet normal.

Plus tard ils ont étudié ce phénomène d'Hépatorétraction chez l'homme normal, chez l'homme splénectomisé, chez les sujets porteurs de gros foie, non cirrhotiques et chez des malades atteints de cirrhose du foie.

Avec Mrs BENHAMOU et MARCHIONI, nous avons employé le thorotrast, pour rendre plus sensible ce phénomène ; nos malades, ont reçu des injections intra-veineuses pratiquées tous les deux à trois jours et échelonnées durant 15 jours avant de faire l'épreuve de l'adrénaline.

Nous avons, comme le conseillent les promoteurs de la méthode, injecté autant de grammes du produit dilué dans dix fois son volume de sérum glucosé qu'il y a de kgs représentant le poids du sujet.

Nous n'avons jamais observé d'accidents : il est vrai, que nous avons eu recours à des doses minimales (2 grs, puis 4, puis 6, puis 10, soit 22 grs en 15 jours pour un sujet pesant 50 kgs).

Cette méthode a permis de mieux suivre la rétraction de la glande et en particulier du bord in-



Fig. A. — Foie d'un sujet normal, préparé par des injections de thorotrast. — Trente minutes après l'injection d'adrénaline le diamètre vertical du foie n'est plus que de 21 cm $\frac{1}{2}$.

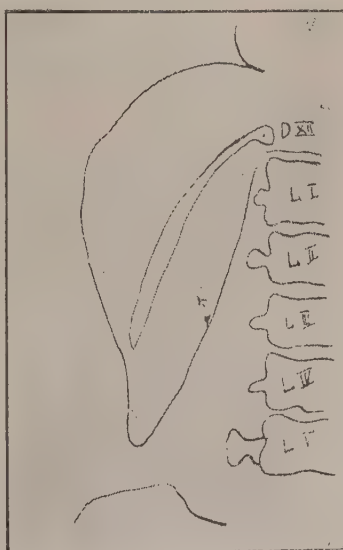
Fig. B. — Foie d'un sujet normal, préparé par des injections intra-veineuses de thorotrast. — Avant l'injection d'adrénaline, le diamètre vertical de l'ombre hépatique mesure vingt-trois centimètres. Remarquez combien le bord inférieur du foie est visible.

Dus à l'obligeance de Messieurs BENHAMOU et MARCHIONI.

Calques des radiographies A et B.

En trait plein bord inférieur de l'ombre hépatique avant injection d'adrénaline.

En pointillé, rétraction du bord inférieur du foie, 30 minutes après l'injection d'adrénaline.



férier du foie dont le contour apparaît très nettement sur toute sa longueur.

D'autre part, le foie, dont l'opacité radiologique est rendue plus grande, peut être mesuré en cm^2 et ainsi on apprécie de façon plus lisible dans certains cas l'importance de la rétraction de l'organe.

Néanmoins, cette technique n'ajoute quelquefois rien à ce fait qui n'échappe pas à une observation attentive. Cependant, elle confirme, à l'aide d'un artifice nouveau le phénomène d'hépatoretraction dont l'étude entre en ligne de compte dans les nombreux tests auxquels on doit soumettre un hépatique.

MM. BENHAMOU et MARCHIONI ont bien montré que la rétraction hépatique à l'adrenaline était un phénomène constant chez l'homme normal, qu'au cours des cirrhoses dans les débuts cliniques de leur évolution, cette épreuve devient négative, qu'elle est positive dans les gros foies des paludéens, cardiaques, des tuberculeux, des diabétiques qui ne présentent pas de signes de cirrhoses, alors qu'elle est négative dans la syphilis hépatique acquise ou héréditaire, positive dans l'ictère congénital ou acquis.

En confirmant la spléno-contraction à l'adrénaline l'usage du thorotrast a éclairci les données variables de l'hypertrophie splénique en cas de cirrhose hépatique.

HELD et MESS ont constaté que les hypertrophies spléniques étaient des plus importantes dans les cas d'hypertrophies ou de dimensions normales du foie.

Inversement, quand il est atrophié, la rate est peu augmentée de volume. Ils ont vu que l'adrenaline a contracté la rate dans une proportion importante

quand le foie était à peu près normal et la rate très augmentée.

De ces constatations, il ressort que lorsque la stase porte débute, la rate peut compenser pendant un certain temps l'apport du sang qui lui est fait et l'ascite apparaît quand ce pouvoir régularisateur de la rate est épuisé.

L'épreuve à l'adrénaline a montré l'exactitude de la conception selon laquelle la rate diminue de volume quand il y a stase. Si cette rétraction n'a pas lieu, c'est que le parenchyme splénique a subi des modifications tissulaires importantes ou bien qu'il existe une périsplénite considérable.

b) Résultats présentant un intérêt pratique. —

L'examen radiologique, doit être régulièrement pratiqué 24 heures après la dernière injection dans la position que nous avons indiquée.

Il devra toujours être précédé immédiatement avant l'injection de la prise d'un cliché du foie.

Nous en verrons plus loin la raison.

Cas normaux. — Dans les cas normaux et avec les doses de Thorotrast mentionnés, le foie et la rate s'opacifient d'une façon homogène. L'aspect granité, les lobulations, l'image vasculaire ne se retrouvent pas avec la même netteté que chez l'animal. Il est possible, en améliorant les moyens de technique que nous possédons, qu'on arrive à obtenir ces détails qui nous échappent.

Cas Pathologiques. — Les différentes épreuves qui interrogent le foie dans la multiplicité de ses fonctions, ne suffisent souvent pas pour permettre le diagnostic d'une affection et pour juger de l'intégrité cellulaire de l'organe. Les parenchymes hépati-

ques et spléniques ont un pouvoir fixateur vis à vis des substances colloïdales. Il est facile de comprendre que la moindre altération anatomique déterminera une absence ou une diminution plus ou moins complète de la fixation du thorium.

La méthode doit donc en principe, s'adresser aux affections hépatiques et spléniques qui s'accompagnent d'une destruction ou d'une modification tissulaire, empêchant le thorotrast de se localiser au niveau du parenchyme altéré.

Tous ces cas peuvent se présenter à nous en clinique.

- a) Il n'y a pas d'opacification.
- b) L'opacification est limitée.
- c) L'opacification est diffuse.

Nous allons étudier successivement ces différentes éventualités.

A — Premier cas — Il n'y a pas d'opacification :

Ces absences d'ombre donnent lieu à deux hypothèses ; ou bien l'organe (rate ou foie) est altéré à tel point qu'un dépôt de thorium est impossible, (l'organe ayant perdu sa capacité d'accumulation), ou bien le thorotrast ne peut pénétrer dans l'organe en raison de l'occlusion de la voie sanguine afférente. (Obs. III.)

BEUTEL a souligné en effet cette particularité observée deux fois sur 27. Après splenectomie, il put constater que l'artère et la veine splénique étaient complètement obstruées, et qu'il y avait infarctus presque total de l'organe.

PONS et SABATIER ont aussi observé l'absence d'image radiologique dans des cas de leucémies, de cirrhoses avancées ou d'infiltrations néoplasiques diffuses.

B — Second cas — Opacifications localisées :

Dans ce groupe se placent des affections de la rate et du foie, localisées ou n'intéressant qu'une partie déterminée de l'organe : kystes, tumeurs malignes ou bénignes, abcès, collections purulentes.

Le siège de ces formations pathologiques se traduira radiologiquement par une image lacunaire plus ou moins étendue suivant la lésion.

RADT, KADRŃKA, RAVENNA, STEWART, EINHORN, ILICK, BEUTEL, HELD et MESS, rapportent de nombreuses observations de malades traités par le thorotrast dans le but de parvenir à un diagnostic radiologique précis.

RADT avait déjà publié en se servant du Tordiol deux cas de métastases tumorales hépatiques visibles très nettement sur les hepatogrames obtenus.

KADRŃKA a observé un cas de métastase hépatique d'une tumeur rénale vérifiée anatomiquement. L'hépatogramme montra une grosse lacune dans son tiers externe. Il signale un autre cas où il s'agissait d'un carcinome du sein avec métastase hépatique.

L'hépatographie faisait voir de multiples lacunes en nid d'abeille.

BEUTEL est arrivé à reconnaître des métastases hépatiques d'un carcinome de l'estomac.

RAVENNA constate dans un cas de colite amibienne une zone claire à cheval sur les deux lobes hépatiques et l'intervention a confirmé l'existence d'un abcès.

Dans un cas de spénomégalie chronique d'origine indéterminée, il y avait au milieu de la rate une zone claire circulaire bordée par un tissu opâque et dans le pôle inférieur une zone claire de forme triangu-

laire. Il s'agissait d'un kyste à parois calcifiées et d'un infarctus de date récente.

C — Troisième cas — Opacifications diffuses :

Dans les affections diffuses, les observations qui ont été rapportées ne manquent pas d'intérêt. STEWART, EINHORN et ILLICK signalent l'utilité de la méthode dans le diagnostic des lésions étendues à tout le parenchyme. Ils citent des observations où le thorotrast leur a permis de faire le diagnostic de cirrhose hépatique en raison de l'aspect tacheté du foie à la radiographie, qu'ils comparent à une « peau de léopard », diagnostic d'ailleurs toujours confirmé par l'autopsie. (Obs. 3.)

Ils ont diagnostiqué une splénomégalie qui n'avait pu être appréciée par les méthodes cliniques usuelles en raison de la disposition particulière de la rate étroitement fixée latéralement et en arrière par des travées de tissu conjonctif et entourée par un colon ballonné.

RADT rapporta une observation identique et un cas, où, à l'aide du thorium il fit le diagnostic de cirrhose hépatique en raison des légères granulations visibles observées sur l'hépatogramme.

KADRŇKA, HELD, et MESS citent aussi de nombreuses observations où le diagnostic de cirrhose hépatique fut fait. Tous ces diagnostics radiologiques posés dans ces affections diffuses, et confirmés par les différents auteurs que nous avons cités sont liés à une insuffisance générale d'opacification du tissu hépatique ou splénique.

Pour que cette insuffisance d'opacification soit visible, il faut disposer, comme nous l'avons dit plus haut, d'une épreuve préalablement faite

sans thorotrast qui sert, en quelque sorte d'élément, de comparaison, et il arrive souvent, comme l'a constaté BEUTEL, qu'une faible opacité radiologique après thorotrast serait demeurée inappréciable si ce test de comparaison avait fait défaut.

En effet, si l'on songe que la visibilité radiologique de ces organes est subordonnée au pouvoir de fixation du thorium sur les éléments de S. R. E., on admet qu'une modification quelconque dans la répartition de la substance colloïdale doit être conditionnée par la perte du tissu hépatique sain remplacé par du tissu malade qui n'accumule plus. L'interprétation radiologique est donc simple. Elle se résume dans l'intégrité anatomique des cellules.

Une image lacunaire est en rapport avec un tissu détruit ou fonctionnellement lésé. Une image diffuse fait conclure à une altération anatomique ou fonctionnelle généralisée, conditionnée par une lésion du S. R. E. qui se traduit radiologiquement par des granulations caractéristiques disséminées dans l'ombre de l'organe intéressé.

Cependant HELD et MESS ont remarqué que, quelquefois, chez les cirrhotiques le foie s'opacifie autant que la rate et à deux reprises ils ont pu observer que l'ombre hépatique était régulièrement diffusée comme à l'état normal ; à l'autopsie l'organe se montra pourtant granuleux.

Ils observèrent en outre, des irrégularités dans la répartition des granulations en pratiquant des radiographies sur de minces coupes de foie. Ces irrégularités plaident en faveur d'une diminution du pouvoir de fixation du tissu hépatique. Les régions qui correspondent au minimum d'accumulation répondent, comme ils le pensent, à des fragments tis-

sulaires ayant subi des lésions plus importantes, comme s'il était possible que, dans certaines formes de cirrhoses le mésenchyme subisse une lésion primaire et diminue ainsi sa capacité pexique.

Pour vérifier cette hypothèse, HELD et MESS ont utilisé l'épreuve du rouge congo dans différents cas de cirrhoses. Cette épreuve leur a donné des chiffres oscillant entre 10 et 25 % alors que l'accumulation normale de rouge congo varie de 30 à 35 %, quand on injecte 1 cc de rouge congo par kg du poids du corps.

Cependant, dans un cas d'hypertrophie hépatique, ils observèrent une diminution dans le taux de fixation du rouge congo. Dans ce cas, la quantité de parenchyme hépatique n'étant pas réduite, ils attribuent cette diminution à un trouble fonctionnel du S.R.E. Ces notions posent les limites de la méthode.

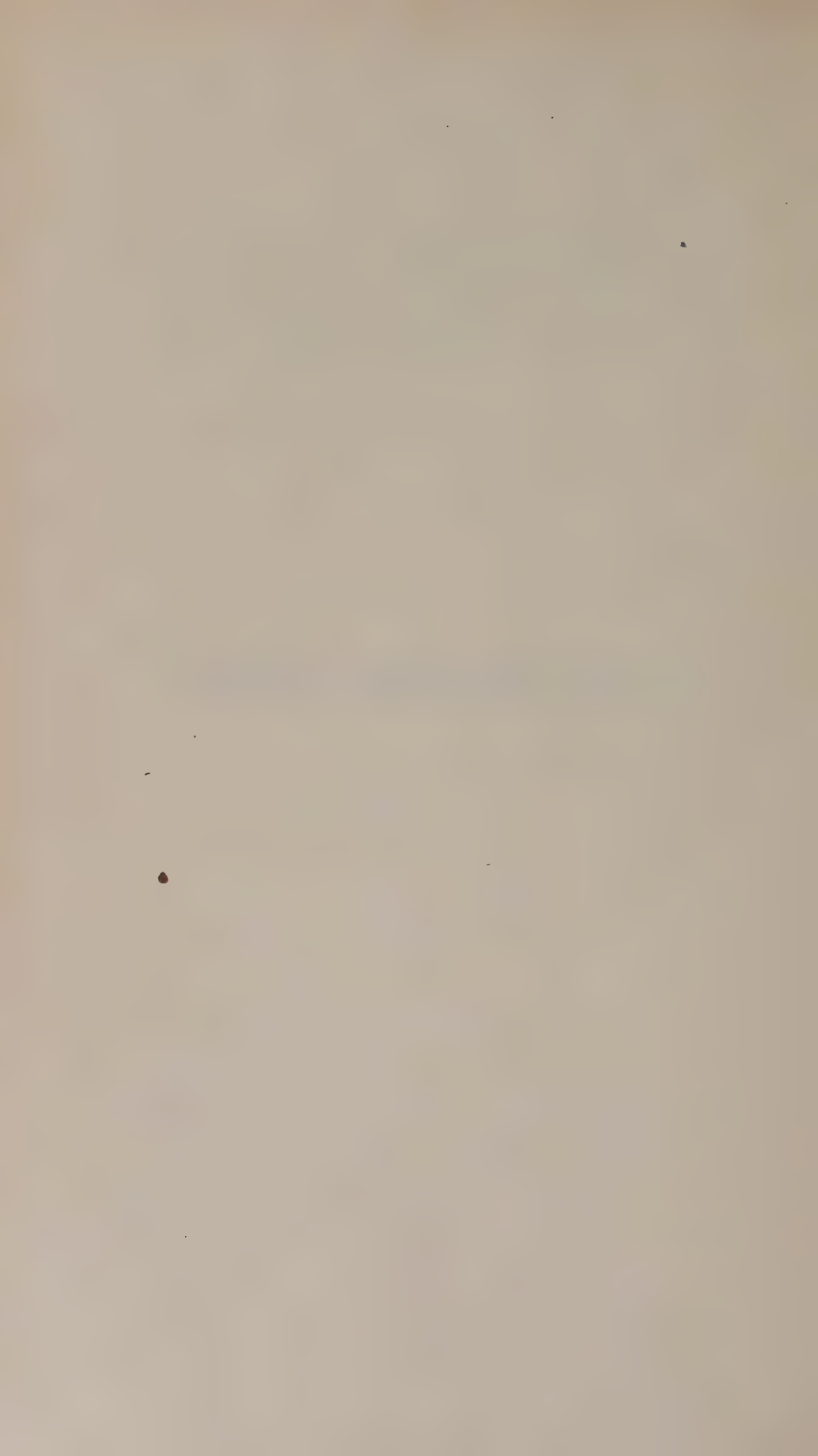
Enfin, pour terminer cette étude des résultats pratiques de l'injection de thorotrast chez l'homme, signalons qu'elle permet d'éliminer toutes les tumeurs abdominales extra-hépatiques. En précisant la forme, la grandeur, la position, et les limites du foie et de la rate, elle peut révéler la présence d'un processus pathologique intéressant les organes voisins.

BAUKE signale à ce propos que l'hépatoliénographie lui a été très utile dans le diagnostic d'un abcès sous phrénique calcifié. BEUTEL décrit à son tour un cas où l'emploi du thorotrast lui a permis de déceler une affection pancréatique mettant ainsi le foie hors de cause.

KADRŇKA rapporte que dans un cas de grosse tumeur de l'hémi abdomen considéré cliniquement comme un kyste amibien l'hépatoliénographie dé-

montra au contraire qu'il s'agissait d'une tumeur à point de départ extra-hépatique refoulant le foie en dedans et le tractus intestinal en dedans et en bas. A l'ouverture de l'abdomen on trouva une collection purulente indépendante du foie.

EXPÉRIENCES CHEZ L'ANIMAL



Série de lapins injectés avec 2 cc de Rouge Congo

LAPIN A.

Exp. n° 1. — Dose de Rouge Congo injectée
= 2 cc.

Elimination de R.C. après : 30' = 1/10.000 ;
60' = 1/20.000 ; 90' = 1/20.000.

Quotient d'élimination = 50 %.

Exp. n° 2. — Dose de R.C. injectée 24 heures
après l'expérience n° 1 = 2 cc.

Dose de Thorotrast injectée 30' après R.C. =
10 cc.

Elimination de R.C. après : 30' = 1/5.000; 60' =
1/9.000 ; 90' = Indosable.

Quotient d'élimination = 100 %.

Exp. n° 3. — Dose de R.C. injectée 24 heures
après exp. 2 = 2 cc.

Elimination de R.C. après : 30' = 1/70.000 ;
60' = 1/90.000; 90' = Indosable.

Quotient d'élimination = 100 %.

Exp. n° 4 — Dose de R.C. injectée 24 heures
après exp. 3 = 2 cc.

Elimination de R.C. après : 30' = 1/9.000 ; 60'
= 1/20.000; 90' = 1/30.000.

Quotient d'élimination = 67 %.

LAPIN B.

Exp. n° 1. — Dose de R.C. injectée = 2 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/10.000$;
60' = $1/20.000$; 90' = $1/20.000$.

Quotient d'élimination = 50 %.

Exp. n° 2. — Dose de R. C. injectée 24 heures
après exp. 1 = 2 cc.

Dose de thorotrast injectée 30' après R.C. = 5 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/5.000$;
60' = $1/12.000$; 90' = Indosable.

Quotient d'élimination = 100 %.

Exp. n° 3. — Dose de R.C. injectée 24 heures
après exp. 2 = 2 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/15.000$;
60' = $1/25.000$; 90' = 35.000 .

Quotient d'élimination = 77 %.

Exp. n° 4. — Dose de R.C. injectée 24 heures
après exp. 3 = 2 cc.

Dose de thoraotrast injectée 30' après R. C. =
10 cc.

Elimination de R. C. après = 30' = $1/5.000$;
60' = $1/9.000$; 90' = $1/15.000$.

Quotient d'élimination = 70 %.

LAPIN C.

Exp. n° 1. — Dose de R.C. injectée = 2 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/8.000$;
60' = $1/20.000$; 90' = Indosable.

Quotient d'élimination = 100 %.

Exp. n° 2. — Dose de R.C. injectée 24 heures après exp. 1 = 2 cc.

Dose de thorotrast injectée 30' après R. C. = 20 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/5.000$;
60' = $1/8.000$; 90' = $1/15.000$.

Quotient d'élimination = 70 %.

Ce lapin est trouvé mort 24 heures après.

LAPIN D.

Exp. n° 1. — Dose de R.C. injectée = 2 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/30.000$;
60' = $1/90.000$; 90' = Indosable.

Quotient d'élimination = 100 %.

Exp. n° 2. — Dose de R. C. injectée 24 heures après exp. 1 = 2 cc.

Dose de thorotrast injectée 30' après R. C. = 10 cc.

Elimination de R. C. après : 30' = $1/5.000$;
60' = $1/8.000$; 90' = $1/10.000$.

Quotient d'élimination = 50 %.

Nouvelle Série de Lapins injectés avec 3 cc de Rouge Congo

LAPIN F.

Exp. n° 1. — Dose de R. C. injectée = 3 cc.
Elimination de R. C. après : 30' = 1/5.000 ;
60' = 1/10.000 ; 90' = 1/16.000.
Quotient d'élimination = 69 %.

Exp. n° 2. — Dose de R. C. injectée = 3 cc.
Dose de thorotrast injectée 30' après R. C. =
15 cc.
Elimination de R. C. après : 30' = 1/6.000 ;
60' = 1/9.500 ; 90' = 1/16.000.
Quotient d'élimination = 62 %.

LAPIN G.

Exp. n° 1. — Dose de R. C. injectée = 3 cc.
Elimination de R. C. après : 30' = 1/7.000 ;
60' = 1/12.000 ; 90' = 1/16.000.
Quotient d'élimination = 55 %.

Exp. n° 2. — Dose de R. C. injectée = 3 cc.
Dose de thorotrast injectée 30' après R. C. =
10. cc.
Elimination de R. C. après : 30' = 1/7.000 ;
60' = 1/9.500 ; 90' = 1/15.000.
Quotient d'élimination = 53 %.

Série de Lapins injectés au Thorotrast

LAPIN V¹

Le 19-8-32 : Injection de 5 cc de Thorotrast.

Le 20-8-32 : Injection de 5 cc de Thorotrast.

Le lapin meurt au cours de l'injection. Prélèvement d'un fragment d'os qui est decalcifié et inclus, et d'un cylindre de moelle femorale.

Examen Histologique : Moëlle :

L'aspect de la moëlle est normal. On note cependant des cellules reticulaires volumineuses et chargées de granulations brillantes qui prennent le Bleu Masson et qui correspondent à l'aspect du thorotrast dans les coupes.

Ces amas de thorotrast qui semblent intra-cellulaires sont également repartis et disséminés dans la coupe.

LAPIN V²

Le 22-8-32 : Injection de 5 cc de Thorotrast.

Le lapin meurt quelques heures après.

Prélèvement d'un fragment de foie. Fixation au Zenker.

Examen Histologique :

Le thorotrast est contenu dans les cellules de Kupffer comme on peut s'en rendre compte quand il n'est pas en quantité trop considérable. Il est modérément abondant sous forme d'amas de volume égal à celui d'une cellule hépatique intra-sinusoïdale, et également réparti dans tout le lobule.

LAPIN V³

Le 24-8-32 : Injection de 5 cc de Thorotrast.

Le 25-8-32 : » » »

Le 26-8-32 : » » »

Le 27-8-32 : » » »

Le 28-8-32 : » » »

Le 29-8-32 : » » »

Le 30-8-32 : » » »

Le lapin meurt quelques minutes après la dernière injection.

Prélèvement d'un fragment de rate. Fixation Zenker.

Examen Histologique : Rate.

Elle présente des amas volumineux de Thorotrast congestion et polynucleose dans les sinus.

LAPIN 17

Ce lapin reçoit le 3-7-31 : 5 cc de Thorotrast.

» le 16-7-31 : 5 cc »

» le 18-8-31 : 5 cc »

» le 29-8-31 : 5 cc »

On recherche de temps en temps radiologiquement la présence de Thorotrast dans les os. Il apparaît seulement le 10-7-32. C'est à cette date que les clichés sont faits.

Ce lapin est ensuite sacrifié le 20-10-32.

Prélèvement d'un fragment de foie, de poumon, de moelle.

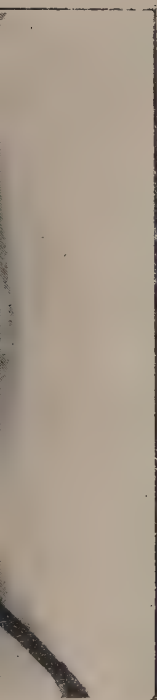
Examen Histologique : Foie.

Le thorotrast est localisé dans les deux pôles du lobule sous forme d'énormes flaqes du volume de



Ostéomyélogra

Radiographies fa
l'opacité parfaite



t le dépôt de thorotrast
es os.

près l'injection. On notera
te du foie et de la rate.

et 4.)

trois ou quatre cellules hépatiques, au niveau desquelles on distingue des noyaux périphériques; ce qui fait penser à l'existence de cellules macrophages. Ces cellules sont localisées aux deux pôles du lobule.

Au pôle central elles dessinent une couronne autour de la veine centro-lobulaire et viennent parfois même jusque dans sa paroi conjonctive.

Au niveau des espaces portes, on voit de volumineux amas de Thorotrast non seulement dans les travées qui avoisinent les espaces portes, mais aussi dans le tissu conjonctif des espaces portes eux-mêmes.

Certains espaces portes sont notablement augmentés de surface du fait de l'accumulation de masses importantes de Thorotrast entre lesquelles serpentent des néocanalicules biliaires.

En outre, il existe dans les cellules hépatiques des granulations bleuâtres qui semblent être des granulations de Thorotrast.

Aux techniques mitochondriales le Thorotrast se colore en noir par l'hématoxyline de Regaud. En conséquence il est difficile d'étudier le chondriome des cellules hépatiques voisines. Il existe des masses irrégulières volumineuses localisées dans les lacunes du protoplasme des cellules hépatiques, qui s'entremêlent avec les véritables mitochondries.

Poumons:

Ils présentent des lésions de pneumonie subaiguë avec un amas de cellules alvéolaires mononucléées dans la cavité des alvéoles. Cette réaction inflammatoire est parsemée de taches bleutées au trichrome qui correspondent à des amas de Thorotrast intra-cellulaires.

Mœlle:

La moëlle osseuse présente des signes d'une activité normale, mais il existe de très volumineux amas de Thorotrast conglomérés.

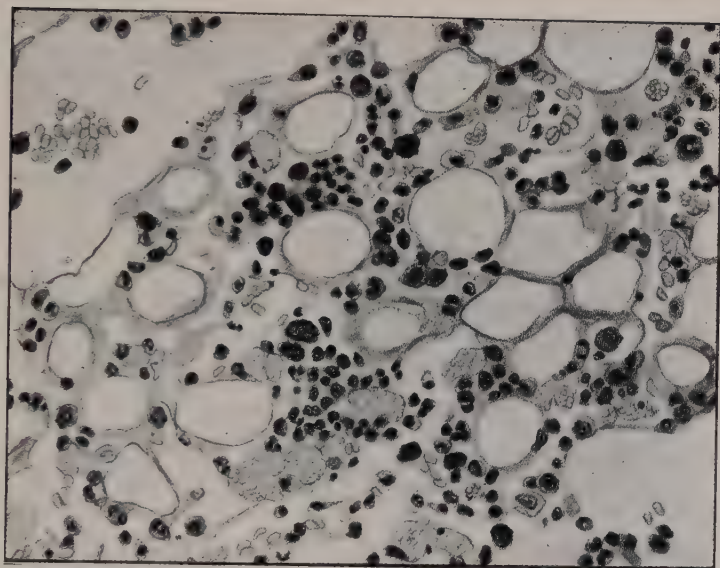


Fig. 4. (PLANCHE 6.)

On remarquera l'accumulation des grains de thorotrast (en noir) dans les cellules réticulaires de la moelle osseuse.

OBSERVATIONS CHEZ L'HOMME

Observation n° 1 (Stewart Illick Einhorn) :

Malade âgé de 50 ans. Entre dans le service avec un syndrome gastrique. Point douloureux épigastrique, vomissements 4 heures après les repas.

A l'examen on constate que le foie et la rate sont augmentés de volume.

La radiographie montre un bulbe duodenal rétréci. Pas d'image d'ulcère, l'estomac est vide 6 heures après barytage.

On injecte une ampoule de thorotrast le 24-1-31.

Une ampoule 1/2 le 26-1-31.

Deux ampoules le 28-1-31.

Trois ampoules le 30-1-31.

La radiographie montre un foie et une rate augmentés de volume. Huit mois après les injections il y avait encore une opacification de la rate et du foie.

Le malade a repris son travail. Il a un bon état général. Augmentation de poids de 30 kilos.

Observation n° 2 (Stewart, Illick, Einhorn) :

Homme de 35 ans rentre dans le service pour phénomènes gastriques, vomissements deux heures après les repas. A l'examen gros foie. La rate n'est pas palpable.

La radiographie montre l'image d'un ulcère de la petite courbure. On cherche à opacifier le foie.

On pratique une ampoule de Thorotrast le 30-1-31.

Une ampoule et demie le 31-1-31.

Puis on fait une radiographie du foie et de la rate.

On note à l'écran un gros foie, une rate visible.
Pas de métastases.

On opère le malade : le Diagnostic d'ulcère est
confirmé. La mort survient par péritonite le 1-3-31.

Observation n° 3 (Stewart, Illick, Einhorn) :

Homme âgé de 50 ans, hospitalisé pour douleurs
abdominales.

L'examen clinique montre un gros foie, la rate
est à peine palpable.

On pose le Diagnostic de cirrhose.

La réaction de Wasserman est négative.

Aux rayons X on ne remarque rien au niveau du
duodénum.

On fait une ampoule de Thorotrast le 8-2-31.

Deux ampoules le 9-2-31.

On n'observe aucune réaction.

A la radiographie le foie se montre très gros et
tâcheté comme une peau de léopard, la rate est
opaque.

Le malade meurt le 29 août 1931

Autopsie: le foie pèse 4 kgs 350.

A la coupe de l'organe : on a de nombreux petits
nodules et l'examen microscopique conclut à la
présence d'adénomes multiples.

La rate pèse 400 grammes et l'histologie montre
une inflammation aiguë et chronique.

Elle est coupée en morceaux, qui sont placés
dans une boîte de Petri. Des plaques photographi-
ques sont placées sur les fragments de la rate et
dans une chambre noire pendant 24 heures. Les
plaques furent impressionnées par des ombres dif-
fuses, ce qui plaide en faveur de la présence du
Thorium dans la rate.

OBSERVATIONS

du Service de M. le Docteur BENHAMOU

OBSERVATION I

Belk... Fat., âgée de 25 ans, est hospitalisée le 29 octobre 1932, salle Maillot, parce qu'elle présente depuis un mois des phénomènes douloureux au niveau de l'hypochondre droit, accompagnés de fièvre.

A l'examen on ne note rien de particulier, l'état général est bon. Tous les appareils sont normaux.

Il y a seulement un foie un peu gros débordant de deux travers de doigt le rebord costal. Il est légèrement douloureux à la pression, surtout au niveau du point vésiculaire.

On fait un examen radiographique de la vésicule biliaire qui ne montre pas de calculs. Les douleurs que persistent font soulever différents diagnostics (kyste hydatique, syphilis hépatique). On pratique alors chez elle, le 18 novembre 1932, des injections de Thorotrast (12 grammes au total) suivant la méthode de KADRŇKA. On obtient une excellente hépatographie qui ne révèle rien d'anormal.

On suit régulièrement cette malade au point de vue hématologique. On fait systématiquement des numérations de plaquettes sans jamais constater de modifications dans leurs chiffres.

Le 14-11-32 (avant la première injection de thorotrast)	298.000 Plaquettes
Le 17-11-32	289.000 Plaquettes
Le 19-11-32 (après la première injection de Thorotrast)	279.000 Plaquettes
Le 21-11-32	277.000 Plaquettes
Le 22-11-32	288.000 Plaquettes

L'épreuve de la galactosurie provoquée faite chez elle avant thorotrast a donné les résultats suivants:

ÉCHANTILLON	VOLUME	Concentration partielle du Galatose par litre d'urine	Quantité réelle de Galactose éliminé
I	200	5,8 %	1,16
II	50	3	0,15
III	100	2,5	0,25
IV	100	2,4	0,24
	450 =	4 % =	1,80 =
	Vol. des uri- de galactose	Concentrat. globale de galactose.	Quant. tot. éliminé. de galacto**

Cette épreuve est refaite le 10 Janvier 1933:

I	35	3,01	0,1053
II	25	4,10	0,1015
III	670	négligeable	0
IV	1.000	négligeable	0
	1.730	0,11	0,2068
	Vol. des uri- nes de 24 h.	Concentrat. globale de galactose.	Quant. tot de galactose éliminé.

OBSERVATION II

Il s'agit d'une femme de 48 ans, Ame... Khad..., qui entre à l'hôpital le 1^{er} septembre 1932 parce qu'elle souffre depuis sept ans de troubles vagues représentés par des douleurs rhumatoïdes localisées surtout au niveau des articulations tibio-tarsiennes, coudes et poignets.

L'auscultation révèle un souffle systolique peu intense, siégeant au niveau du foyer aortique. L'examen de l'abdomen montre un foie énorme, peu douloureux. Pour vérifier la nature de ce gros foie qui pouvait être le siège d'une altération néoplasique, cette malade est thorotrastée (15 grs au total) sans aucun incident, le 8 octobre 1932. On a une très bonne image du foie et de la rate où on ne remarque rien d'anormal.

A cette date, on pratique une numération des plaquettes dont le chiffre s'élève à 305.000 avant l'injection de thorotrast.

Aux dates suivantes, on refait un nouvel examen de sang qui ne montre aucune modification du chiffre des globulins.

Le 5-10-32 (avant thorotrast)	221.000
Le 8-10-32 (avant thorotrast)	305.000
Le 10-10-32 (après thorotrast)	242.000
Le 20-10-32	290.000
Le 14-11-32	289.000

L'épreuve de la Galactosurie provoquée est faite chez la malade le 3 janvier 1933. On a les chiffres suivants :

I	210 cc.	1,8	p. 1.000	0,37
II	130		négligeable	
III	260		—	
IV	650		—	
	1.250 cc.	0,20	p. 1.000	0,37

Pratiquée à nouveau le 28-2-33, le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus :

I	170 cc.	3,9 p. 1.000	0,66
II	175	négligeable	
III	200	—	
IV	1.170	—	
	1.715 cc.	0,38 p. 1.000	0,66

OBSERVATION III

Une jeune femme de 20 ans a vu s'installer chez elle progressivement depuis l'année 1927, un syndrome hemogénique marqué par des hematemeses abondantes, des epistaxis rebelles, des tâches purpuriques siégeant surtout au niveau des membres inférieurs.

Il a été pratiqué chez cette malade, dans un but thérapeutique, la ligature de l'artère splénique (août 1931) qui fait disparaître temporairement les phénomènes hémorragiques. En effet, un mois après, les hematemeses et les epistaxis réapparaissent.

La radiographie de la rate ne donne pas d'image visible. Pour essayer de l'apercevoir et d'en suivre la régression, on pratique une dose extrêmement minime de Thorotrast (10 grammes), le 14-11-1931.

On nota une légère réaction fébrile à 38°5 le soir de la première injection. Les autres injections se font sans incidents ; 48 heures après la dernière injection, on obtient une bonne hépatographie. La rate reste peu visible en raison de la ligature vasculaire. Le 25 avril 1932, on fait une splénectomie qui amène pendant quatre mois une guérison clinique apparente. Des numérations de plaquettes faites systématiquement ne montrent pas de modifications dans leurs chiffres. La splénectomie n'a pas modifié non plus le chiffre des globulins.

A l'heure actuelle, malgré la réapparition des accidents hémorragiques, nous n'avons jamais observé des modifications de la plaquettose sanguine, comme le montre le tableau suivant :

Le 29-10-31 (avant thorotrast)	316.000
Le 15-11-31 (après thorotrast)	326.000
Le 21-1-32	331.000
Le 4-2-32	321.000
Le 8-5-32 (après splénectomie)	346.000
Le 1-4-33	351.000
Le 5-5-33	342.000

L'épreuve de la Galactosurie provoquée, pratiquée avant injection de thorotrast, montrait déjà un taux de concentration assez élevé, qu'il est coutume de rencontrer dans les insuffisances hépatiques. On notait les chiffres suivants :

I	45 cc.	10,24 p. 1.000	0,4598
II	35	6,4	0,2240
III	80	6,04	0,4832
IV	115	6,04	0,6946
	275 cc.	6,7 p. 1.000	1,8616

Cette épreuve est refaite le 8-1-33 et se montre sensiblement la même :

I	180 cc.	13,5 p. 1.000	2,430
II	115	6	0,690
III	80	5,09	0,407
IV	60	5	0,300
	375 cc.	10,2 p. 1.000	3,827

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une femme indigène, Ru... Fath..., âgée de 35 ans, qui entre Salle Maillot le 10 septembre 1932 pour un syndrome de stenose pylorique marqué par des douleurs au niveau du creux épigastrique, accompagnées de vomissements survenant tous les deux jours, dans lesquelles la malade reconnaît les aliments ingérés quelques jours auparavant.

L'examen de la partie supérieure de l'abdomen montre un point douloureux siégeant à l'intersection du bord externe du grand droit, avec le rebord costal. On note, en outre, un foie un peu gros débordant de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes. Il est douloureux à la pression.

Cette sténose pylorique est-elle organique ou spasmodique, et si elle est organique, relève-t-elle d'un ulcère ou d'une tumeur.

La participation hépatique évoque l'idée d'une métastase à rechercher au niveau du foie.

On emploie alors le Thorotrast le 13-9-32, qu'on injecte à petites doses (8 grs en tout), suivant la méthode de KADRŇKA, sans aucun incident. On obtient une bonne opacité radiologique du foie au niveau duquel il n'y a aucune image anormale.

Cette malade est opérée un mois après. On fait une laparotomie qui laisse voir un foie d'aspect normal. Il n'y a pas de ganglions hypertrophiés au niveau du hile et pas de tumeur au niveau du pylore. On pratique une gastro-entérostomie qui est suivie de guérison. On en profite pour faire une biopsie de foie dont on retrouvera le détail de l'examen histologique page .

On a pratiqué chez cette malade, après les injections de Thorotrast, des numérations de plaquettes qui n'ont jamais montré de modifications importantes dans leur chiffre.

Le 13-9-32 (avant thorotrast).....	328.000
Le 15-9-32 (après thorotrast).....	321.000
Le 17-9-32	298.000
Le 19-9-32	301.000
Le 5-10-32	315.000
Le 8-10-32	326.000
Le 22-10-32	329.000

De toutes ces observations, il ressort que nous n'avons jamais observé chez nos malades des modifications du chiffre des plaquettes sanguines.

Employé chez une femme présentant un syndrome hémogénique (observation III), le thorotrast n'a eu aucune influence sur les plaquettes.

La thrombopénie signalée par LAMBIN et GÉRARD chez l'animal ne semble donc pas être vérifiée chez l'homme.

L'épreuve de la Galactosurie, provoquée en tant que test d'insuffisance hépatique, ne nous a jamais indiqué les chiffres habituels que l'on rencontre au cours des altérations de la cellule hépatique.

CONCLUSION

L'étude du dioxyde de thorium (thorotrast), la critique de nos expériences chez l'animal et nos recherches chez l'homme, nous autorisent à émettre les conclusions suivantes :

CHEZ L'ANIMAL :

1° Le thorotrast possède, en tant que substance employée pour obtenir des opacifications radiologiques, une valeur incontestable.

2° Administré chez l'animal à doses radiologiques utiles, il permet de réaliser d'excellentes hépato et liénographies. Mais il semble cependant que, même à ces doses, sa toxicité soit encore trop grande pour les éléments cellulaires parenchymateux.

3° A doses élevées, il détermine des désordres tissulaires importants dans la rate, le foie, la moelle osseuse.

4° Se fixant avec électivité sur les cellules du système réticulo-endothélial, il risque de perturber ce système et de priver ainsi l'organisme d'un de ses moyens de défense les plus puissants.

5° Le reflet des altérations parenchymateuses récentes ou tardives peut être apprécié biologiquement.

a) pour le foie par les tests d'explorations fonctionnelles hépatiques ;

b) pour le sang, par la formule et la numération.

6° L'élimination du dioxyde de thorium est très lente. Aucun organe ne semble être lié à son excrétion hors de l'organisme. Cependant, le foie, le poumon, les vaisseaux lymphatiques paraissent être les voies d'élimination probables.

CHEZ L'HOMME :

1° Bien que nous n'ayons jamais eu d'accidents à enregistrer, ni précoces ni tardifs, les résultats histologiques d'une biopsie faite sur le vivant nous permettent de conclure qu'on ne saurait, en toute sécurité, recourir actuellement à ce procédé d'opacification du foie et de la rate.

2° Cependant, les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie et plus particulièrement l'épreuve de la galactosurie provoquée, n'ont montré, pendant de longs mois aucune modification appréciable.

3° La numération systématique des plaquettes, avant et après thorotrast, ne nous ont pas montré de diminution du chiffre des globulins.

4° Il est vrai que les doses employées par nous n'ont jamais dépassé 22 grammes. Elles sont, par conséquent, inférieures à celles utilisées chez l'animal. Mais elles ont été suffisantes pour nous permettre d'obtenir de bonnes opacifications du foie et de la rate.

BIBLIOGRAPHIE

A

- A. AMELL-SANS. — Estudio histológico de la distribución del thorotrast en los diversos tejidos (*Rev. med. de Barcelona* 17 : 35-47, Janv. 1932).
- AMOROSI. — Valeur clinique du résultat négatif de l'hépatosplénographie (*Ann. Italiani di Chir.* XI, N° 4, 30 avril 1932).
- H. E. ANDERS. — Zur Frage der Hepato Lienographie mittels Thorotrast-Heqden (*Klin. Wochenschr.* II : 1312, 30 Juillet 1932).
- H. E. ANDERS et Z. LEITNER. — Ueber die röntgenologische Darstellung von Milz, Leber und Knochemark durch Thoriumdioxyd und ihre histologischen Grundlagen. *Klinische Wochenschrift*, n° 26, 25 juin 1932 : résumé de P. M., N° 61, 30 Juillet 1932.
- M. et F. ARCE. — Hepatoesplenografia (*Arch. d med. cir. y especialid.* 35 : 515-517, 25 Juin 1932).
- A. ARRIGONI et R. PORTA. — Sulla spleno-epatografia mediante preparati di torio (nota preventiva). (*Minerva Med.* 1 : 495-499, 7 Avril 1932).

B

- E.-E. BAUKE. — Milztumordiagnose vermittelst des neuen Kontrastverfahrens nach Radt. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 27, 3 Juillet 1931.
- H. BAUMANN et C. SCHILLJNG. — Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber I Mitteilung. *Klinische Wochenschrift*, t. X, 4 Juillet 1931.
- H. BAUMANN et C. SCHILLING. — Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als untersuchungsmethode für die Milzfunktion. *Klinische Wochenschrift*, n° 5, 30 Janvier 1932.

BENHAMOU. — *Exploration fonctionnelle de la rate* (Masson, éditeur, 1933J.

BENHAMOU et MARCHIONI. — *Presse Médicale*, n° 93, 19 Nov. 1932.

Ed. BENHAMOU, JUDE et R. MARCHIONI. — L'épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline au cours des splénomégalias primitives. *Ann. de Méd.*, Mars 1929, p. 275-286.

Ed. BENHAMOU, R. VIALLET et R. MARCHIONI. — Anatomie et physiologie radiologiques de la rate. *Congrès de l'Avancement des Sciences*, Mai 1930, Alger.

Ed. BENHAMOU et R. MARCHIONI. — Variations volumétriques du foie à l'adrénaline. *Deuxième Congrès International de Radiologie*, Paris, 1931.

A. BEUTEL. — Ueber die Verwendbarkeit der handelsüblichen Praeparate zur intravenösen Pyelographie. *Medizinische Klinik*, tome XXVII, n° 34, 21 août 1931.

A. BEUTEL. — Hepatolienographie. *Medizinische Klinik*, tome XXVIII, n° 4, 27 Janvier 1932.

BLASI. — Observations sur l'hépatosplénographie (*La Riforma medica*, an. XLVIII, n° 31, 30 juillet 1932 ; *Presse Médicale*, n° 87, 29 oct. 1932, résumé).

C. BONORINO UDAONDO, E. LANARI, P.-A. MAISSA et J.-C. GALAN. — Los nuevos procedimientos de visualización radiologica del hígado y del bazo (*Prensa med. argent.* 18 : 161-166, July 10, 1931).

BUCHNER. — Radiographie du foie et de la rate par le dioxyde de thorium. (*Klinische Wochens.*, n° 25, 18 Juin 1932 ; Résumé in *Presse Médicale*, n° 61, 30 Juillet 1932).

W. BUNGELER et J. KRAUTWIG. — Ist die Hepato-lienographie mit Thorotrast eine unschädliche diagnostische Methode ? *Klinische Wochenschrift*, n° 4, 23 Janvier 1932.

C

O. CATALANO. — La epatosplenografia nuovo studio radiologico del fegato e della milza (*Rassegna internaz. di clin. e terap.* 12 : 811-814, aug. 31, 1931).

COELHO et SALDANHA. — Hépatosplénographie. (*Lisboa Medica*, an. IX, p. 53, n° 1, Janv. 1932).

L. CROSETTI. — Un nuovo metodo di esame fisico del fegato edella milza ; la epatolienografia (*Gior. d. med. prat.* 13 : 551-553, déc. 1931).

D

W.-H. DICKSON. — Thorotrast new contrast medium for radiological diagnosis (*Canada M. A. J.*, 27 : 127-129, août 1932).

DUMITRESCO-POPOVICI. — La radiographie du foie et de la rate (*Spitalul*, an. LII, n° 2, Fév. 1932, p. 74).

E

M. EINHORN, W.-H. STEWART et H.-E. ILICK. — Erfahrungen mit Uroselectan, Skiodan und Thorotrast (*Arch. f. Verdauungskr.* 50 : 265-274, Nov. 1931).

K. EHRHARDT. — Die röntgenologische Darstellung der Placenta im Tierexperiment. *Klinische Wochenschrift*, n° 8, 20 février 1932.

F

H. FETZER. — Die Hepato-Lienographie in Verbindung mit der Cholezystographie und Pyelographie (*Fortsch. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen.* 45 : 328-330, Mars 1932).

G

A. GAAL. — Roentgenography of liver and spleen (*Orvosi hetil* 76: 508-611, 11 Juin 1932).

C. GUARINI. — Epatosplenografia od epatolienografia col thorotrast (*Rinasc. Med.* 9: 121-122, 15 Mars 1932).

H

W. H. HARRIS. — Histo-pathological effects of thorium dioxide on lymphatic glands of animals visualizes by Menville-Ané method (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 29: 1049-1051, Juin 1932).

W. H. HARRIS et A. V. FRIEDRICHS. — Microscopic changes produced in tissues of animals injected with thorium dioxide for spleno-hepatography (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 29: 1047-1049, Juin 1932).

HEIMANN. — Sur l'hépatoliénographie (*Wiener klinische Wochenschr.* an. XLV, n° 37, 9 Sept. 1932).

A. HELD. — Thorotrast und Infektionsabwehr (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 81: 218-222, 1932).

A. HELD. — Die Resorption von kolloidalem Thorium (Thorotrast) aus der Bauchhöhle (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 80: 819-822, 1932).

A. HELD. — Thorotrast und Infektion. Zur Frage der Blockade des retikuloendothelialen systems (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 45: 330-334, Mars 1932.)

A. HELD. — Die Einwirkung der Thorotrast. Injektion auf den Hämolsintiter des Blutes (*Klin. Wchenschr.* II: 463-464, 12 Marss 1932.)

HELD et MEESE: Die Leberzirrhose im Röntgenbild nach Thorotrastinjektion. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, t. XLV, n° 4, 1932.

HEUSER. — Hépatoliénographie au moyen du Thorotrast 1073 à radiographie en relief de la paroi de l'estomac, de l'intestin et de la vessie avec la solution du Umbranthor et l'imprégnation du pelvis rénal avec le Thorotrast 1019 a (*La Semana Medica*, N° 1, 7 Janvier 1932.)

HEUSER. — A propos de l'imprégnation du réticulum endothélial du foie et de la rate par l'emploi du thorium; procédé radiologique. (*La Semana Medica*, An. XXXVIII, N° 29, 16 Juillet 1931.)

C. HEUSER. — Resultados alejados de las sales de torio parahepolinografia. (*Semana med.* I: 1997. 30 Juin 1932.)

HUGUENIN et A. NEMOURS. — Arterio-hépatosplénographie. (*Rev. de Path. et d'Hyg.*, Avril 1931, p. 480.)

HUGUENIN R., NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT G. — Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. (*Compt. rend. Soc. de biol.* 108 : 879-881, déc. 4, 1931.)

I

D. A. IRWIN. — Experimental intravenous administration of colloidal thorium dioxide. (*Canad. M. A. J.* 27: 130-135, Août 1932.)

J

- R. JAFFÉ. — Über röntgenologische Darstellung der Milz (Lienography) und Leber. (*Fortschr. a. d. geb. d. Röntgenstrahlen* 40: 692, Oct. 1929.)

K

- S. KADRINKA. — Méthode radiologique d'exploration du parenchyme hépatique et splénique par introduction intra-veineuse de thorotrast, substance colloïdale à base de dioxyde de thorium. (*Schweiz Med. Wchenschr.* 61: 425-428, 2 Mai 1931.)
- S. KADRINKA. — Hépatosplénographie. Introduction I. V. d'une substance colloïdale à base de thorium, le thorotrast. (*J. de Radiol. et d'Electrol.* 15: 291-296, Juin 1931.)
- KADRINKA. — Hépatosplénographie par administration intra-veineuse d'une substance colloïdale à base de Thorium (Thorotrast). (III^e Congrès Intern. de Radiol. de Paris, 26-31 Juillet 1931.)
- S. KADRINKA. — Hepatosplenography; roentgenologic demonstration of parenchyma of spleen and liver by means of a new intravenous contrast medium (thorotrast). (*Radiology* 18: 371-377, Fév. 1932.)
- S. KADRINKA. — Nouvelle méthode radiologique d'exploration des parenchymes du foie et de la rate. (*J. de Radiol. et d'Electrol.* 16: 149-156, Avril 1932.)
- S. KADRINKA et J. ROSSIER. — Hepatosplenographies, accèssoirement, ostéomyélographies et néphrographies expérimentales. Introduction dans l'organisme du thorotrast. Etude anatomo-radiologique. (*Acta radiol.* 12: 369-387, 1931.)
- W. KONIG et F. R. WEBER : Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode für die Milzfunktion. (*Klinische Wochenschrift*, n° 46, 14 Novembre 1931.)
- LACAYO. — Thèse de 1923.) La radio-diagnostic par les insufflations abdominales.

L

- P. LAMBIN. — Influence du dioxyde de thorium colloïdal (thorotrast) sur la formule sanguine. (*Compt. rend. Soc. de Biol.* 108: 264-266, 16 Oct. 1931.)

- P. LAMBIN. — Aspects histologiques de la fixation du dioxyde de thorium dans les organes. (*C. R. Soc. de Biol.* 109: 66-69, 15 Janv. 1932.)
- P. LAMBIN et M.-J. GÉRARD. — La thrombopénie causée par le dioxyde de thorium colloïdal. *Société française d'Hématologie*, 1^{er} Juin 1932.
- THEODOR LEIPERT: Ueber die Verteilung des Thoriums im Organismus nach Injektion von Thorotrast. *Wiener klinische Wochenschrift*, n° 36, 4 Septembre 1931.
- R. LEWISOHN. — Hepatolienography with thorotrast (*Surg. Gynec. et Obst.* 55: 68-73, Juillet 1932.)
- LOPEZ. — Contribution à l'étude de l'hépatoliénographie. (*Los Progressos de la Clinica*, N° 3, Mars 1932.)

M

- I. G. MACDONALD. — Use of thorium dioxide as aid to clinical diagnosis. (*Canada M. A. J.* 27: 136-137, Août 1932.)
- A. J. MENVILLE et J. N. ANE. — Roentgen-ray study on non-permeability to thorium dioxide of placenta of albino rat. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 29: 1045-1047, Juin 1932.)
- C. MIURA: — Ueber die Einflüsse des Thoriumdiocydosols auf die Immunkörperbildung. (*Nagasaki Igakkai Zassi* 10: 247, 25 Fév. 1932.)
- P. E. MORHARDT. — L'hépatosplénographie (*Presse Médic.*, n° 91, 12 Nov. 1932.)

N

- NAEGELI et LAUCHE. — Neber experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen bei Kontrastdarstellung der Milz und Leber. *Niederrheinische Ges. f. Natur- und Heilkunde* Dresden, 2 Novembre 1931.
- NAEGELI et C. v. SCANZONI. — Die Darstellbarkeit der Milz im Röntgenbild als Untersuchungsmethode für die Milkfunktion. *Klinische Wochenschrift*, N° 5, 30 Janvier 1932.

O

- M. OKA. — Eine neue Methode zur röntgenologischen

Darstellung der Milz (Lienographie). *Fortschr. Röntgenstr.*, t. XL, n° 497, 1929.

P

- W. PAFFENHOLZ et A. SCHURMEYER. — Aenderungen der Milz und Lebergrosse im Röntgenbild unter verschieden Kreislaufbedingungen. *Klinische Wochenschrift*, t. X, n° 45, 7 Novembre 1931.
- PALMIERI. — L'hépatosplénographie. (*La Riforma Medica*, N° 25, 22 Juin 1931, t. XLVII, p. 901.)
- G. PARTURIER et RAULOT-LAPOINTE. — Recherches de laboratoire dans les maladies du foie; radiologie et hépatologie. (*Rev. Med. Chir. d. mal. du foie* 7: 220-232, Mai-Juin 1932.)
- PAVEL et MILCU. — Bulletin Sté Medicale des Hôp. de Bucarest, Juin 1929.
- PAVEL, MILCOU et PONONESCU. — *Arch. App. Digestif*, t. XX, N° 81.930, p. 936-950.
- PAVEL. — Tanoescu. Dumitrescu. *Bulletin de la Société Médicale des Hôp. de Bucarest*, 1928, N° 4.
- A. PEDRO PONS et J. M. VILASECA SABATER. — Investigaciones sobre la hepatolienografia mediante los preparados de thorio (thorotrast). (*Rev. Med. de Barcelona* 17: 16-34, Janvier 1932.)
- A. PEDRO PONS et J. M. VILASECA SABATER. — Investigaciones acerca de la hepatolienografia mediante los preparados de thorium (*Mundo Med.* 14: 813-820, 15 15 Juin 1932.)
- H. L. POPPER et E. KLEIN. — Ueber Hepato-Lienographie (*München. Med. Wochenschr.* 78: 1829-1830, Oct. 23, 1931.)
- POPPER et KLEIN. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, N° 43, 1929.
- POPPER et SCHOLL. — Lésions hépatiques consécutives aux injections de thorotrast. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, N° 12, 18 Mars 1932, p. 363.)
- P. RADT. — Eine neue Methode zur röntgenologischen Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels (Hepato-Lienographie). *Medizinische Klinik*, N° 51, 19 Décembre 1930.

R

- RADT P. — Zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Leber und Milz (*Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med. Kong.* 43: pp. 443-451, 1931.)
- P. RADT. — Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung vom Milz und Leber. (*Klin. Wchenschr.* 8: 2.128-2.129, Nov. 12, 1929.)
- RANDERATH. — Donnée anatomique consécutive à l'injection intraveineuse de « thorotrast » chez l'homme pour l'hépatoliénographie. (*Klin. Wochens.* N° 4, 16 aJnvier 1932.)
- RANDERATH E. et SCHLESINGER M. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thorotrastes (Heyden) im Tierkörper (*Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 80: 245-260, 1931.)
- P. RAVENNA. — Alcuni reperti istologici dopo l'introduzione endovenosa di ossido di torio colloidale (Nota preventiva.) (*Minerva Med.* I: 606-607, 28 Avril 1932.)
- REIMERS. — Hépatoliénographie (*Zentralbl. für Chir.* LIX, N° 26, 25 Juin 1932.)
— *Revue Médicale de la Suisse Romande.* Juin 1931.
— *Revue de Pathologie et d'Hygiène.* Avril 1931.
- J. ROF. — Ueber die Einwirkung des Thorotrast auf das Blut und die blutbildenden Organe (*Folia haemat.* 46: 420-428, 1932.)
- J. ROF CARBALLO. — Hepatolienografia y organos hematopoyeticos. (*Ann. de Méd. Int.* I : 381 ; Mai; 545 ; Juin 1932.)
- SCHMECHEL et HELD. — L'hépathosplénographie. (*Der Chirurg.* IV; fasc. 12, 15 Juin 1932.)
- H. E. SHIH et T. S. JUNG. — Thrombocytopenic purpura hemorrhagica produced experimentally with thorium. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 29: 243-245, Déc. 1931.)

T

- F. THIEBAULT. — Exploration fonctionnelle du foie dans les ictères. (*Thèse de Paris*, 1931.)
- C. J. TRIPOLI et E. V. HAAM. — Effects of tofixe and non-toxic doses of thorium dioxide in various animals. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 29: 1053-1056, Juin 1932.)

- C. J. TRIPOLI, E. HAAM et E. B. LEHMAN. — Roentgenographic visualization of liver and spleen in human. Preliminary report of thorotrast use. (*Am. J. Roentgenol.* 27: 265-266, Fév. 1932.)

U

- S. TSUNOO et H. NAKAMURA. — Ueber die Bilirubinbildungsfähigkeit der überlebenden Milz von mit Thoriumdiocysol behandelten Hunden. (*J. Biochem* 12 : 133-138, Juillet 1930.)

- UDAONDO, LANARI et GALAN. — Les nouveaux procédés de visibilité radiologique du foie et de la rate. (*La Prensa Médica Argentina*, An. XVIII, N° 4, 10 Juillet 1931.)

V

- B. VARA LOPEZ. — Contribucion al estudio de la hepatolienographia. (*Arch. f. klin. Chir.* 169: 236-244, 1932.)

- L. VOLICER. — Hepatosplenography (*Casop. lek. cesk.* 70: 486-489, April 3, 1931.)

- L. VOLICER. — Hepatosplenography : following intravenous injection of thorium dioxide. (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 44: 452-458, Oct. 1931.)

W

- A. WEISER. — Experimentelles zur Röntgendarstellung der Milz und Leber. *Gesellschaft der Aertze*, Vienne, 23 Janvier 1931.

- WELLENS. — Hépatosplénographie au Thorotrast (Société Belge de Radiologie, séance du 14 Juin 1931.)

- F. W. WICHMANN et O. FRICKE. — Methode und klinische Bedeutung der Darstellung von Leber und Milz im Röntgenbilde. (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 45: 664-677, Juin 1932.)

Z

- ZELLMANN. — Thoriumverbindungen in der Röntgendiagnostik. *Gesellschaft für Natur-und Heilkunde*, Dresden, 2 Novembre, 1931.

Vu :
Le Président de Thèse
RAYNAUD.

Vu :
Le Doyen,
LEBLANC.

Vu et Permis d'imprimer.
Alger, le 1^{er} Juillet 1933.
Le Recteur :
HARDT.

